

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

UNTERSCHIEDE IN DEN ISOAGGLUTININTITERN IN
ABHÄNGIGKEIT VON BLUTGRUPPE, ALTER,
GESCHLECHT UND IMMUNSTATUS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Anna Franziska Oßwald
aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Spannagl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Stephan Lederer

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georg Wittmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2017

INHALT

EINLEITUNG	7
1.1 DIE ENTDECKUNG DER BLUTGRUPPEN	7
1.2 GRUNDLAGEN DER IMMUNHÄMATOLOGIE	9
1.2.1 Bestandteile des Immunsystems.....	9
1.2.2 Die Immunantwort	11
1.2.3 Die Antigene.....	12
1.2.4 Die Antikörper.....	12
1.2.5 Die Antigen-Antikörper Reaktion	15
1.3 BLUTGRUPPENSYSTEME	17
1.3.1 Blutgruppenantikörper	17
1.3.2 Das AB0-System und seine Blutgruppenantigene	19
1.3.3 Genetik im AB0-System.....	20
1.3.4 Die Isoagglutinine	24
1.4 DER NACHWEIS DER ISOAGGLUTININE	26
1.4.1 Die Kochsalzphase.....	27
1.4.2 Die Supplementphase	27
1.4.3 Die Coombsphase.....	28
1.4.4 Der NeutrAB Test.....	29
1.4.5 Karten versus Röhrchentests.....	29
1.5 KLINISCHE BEDEUTUNG UND NACHWEIS DER ISOAGGLUTININE	31
1.5.1 Blutgruppenbestimmung.....	31
1.5.2 Bluttransfusion	31
1.5.3 Morbus haemolyticus neonatorum	32
1.5.4 Transplantation hämotopoetischer Stammzellen	33
1.5.5 Organtransplantationen.....	34
1.6 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	36
1.6.1 Unterschiede der Isoagglutinititer zwischen den Blutgruppen	36
1.6.2 Unterschiede der Isoagglutinititer zwischen männlich und weiblich.....	37

1.6.3	<i>Unterschiede der Isoagglutinine zwischen gesunden Blutspendern und einem durchschnittlichen Krankenkollektiv.....</i>	<i>38</i>
1.6.4	<i>Unterschiede junge vs. ältere Menschen.....</i>	<i>38</i>
1.6.5	<i>Hypothesen und Paralleluntersuchung.....</i>	<i>41</i>
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	42
2.1	UNTERSUCHUNGSMATERIAL.....	42
2.1.1	<i>Blutproben.....</i>	<i>42</i>
2.1.2	<i>Labormaterialien.....</i>	<i>44</i>
2.1.3	<i>Gelkarten.....</i>	<i>46</i>
2.1.4	<i>Laborgeräte.....</i>	<i>46</i>
2.2	DIE METHODIK.....	47
2.2.1	<i>Der NaCl Röhrchen Nachweis.....</i>	<i>47</i>
2.2.2	<i>Gelkarten-Nachweis.....</i>	<i>48</i>
2.2.3	<i>Nachweis im Neutr-AB® II-Röhrchen.....</i>	<i>50</i>
2.2.4	<i>Auswertungsbogen.....</i>	<i>50</i>
2.2.5	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>51</i>
3.	RELEVANTE ERGEBNISSE.....	53
3.1	UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN DEN BLUTGRUPPEN.....	54
3.1.1	<i>Vergleich Blutgruppe 0 mit Blutgruppe A1 und Blutgruppe A2.....</i>	<i>55</i>
3.1.2	<i>Vergleich Blutgruppe 0 mit Blutgruppe B.....</i>	<i>55</i>
3.1.3	<i>Vergleich Anti-A1 Titer mit Anti-B Titer in Blutgruppe 0.....</i>	<i>56</i>
3.1.4	<i>Vergleich Blutgruppe A1 mit Blutgruppe A2.....</i>	<i>56</i>
3.1.5	<i>Vergleich Anti-B Blutgruppe A1 mit Anti-A1 Blutgruppe B.....</i>	<i>56</i>
3.2	UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN MÄNNLICH UND WEIBLICH.....	57
3.2.1	<i>Vergleich männlich vs. weiblich innerhalb der Blutgruppe A1.....</i>	<i>58</i>
3.2.2	<i>Vergleich männlich vs. weiblich innerhalb der Blutgruppe A2.....</i>	<i>58</i>
3.2.3	<i>Vergleich männlich vs. weiblich innerhalb der Blutgruppe B.....</i>	<i>58</i>
3.2.4	<i>Vergleich männlich vs. weiblich innerhalb der Blutgruppe 0.....</i>	<i>58</i>
3.3	UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER	
	60	

3.3.1 männlich vs. weiblich geboren 1966 und später Blutgruppe A1	61
3.3.2 männlich vs. weiblich geboren 1966 und später Blutgruppe A2	61
3.3.3 männlich vs. weiblich geboren 1966 und später Blutgruppe B.....	61
3.3.4 männlich vs. weiblich geboren 1966 und später Blutgruppe 0.....	62
3.4 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN SPENDER UND PATIENT	63
3.4.1 Vergleich Spender vs. Patient in der Blutgruppe A1.....	64
3.4.2 Vergleich Spender vs. Patient in der Blutgruppe A2.....	64
3.4.3 Vergleich Spender vs. Patient in der Blutgruppe B	64
3.4.4 Vergleich Spender vs. Patient in der Blutgruppe 0.....	65
3.5 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININE ZWISCHEN JUNG UND ALT.....	66
3.5.1 Vergleich jung vs. alt innerhalb der Blutgruppe A1.....	67
3.5.2 Vergleich jung vs. alt innerhalb der Blutgruppe A2.....	67
3.5.3 Vergleich jung vs. alt innerhalb der Blutgruppe B.....	67
3.5.4 Vergleich jung vs. alt innerhalb der Blutgruppe 0.....	67
3.6 ZUSAMMENFASSUNG DER RELEVANTEN ERGEBNISSE	69
4. DISKUSSION	72
4.1 BLUTGRUPPENUNTERSCHIEDE	72
4.2 UNTERSCHIEDE ABHÄNGIG VON GESCHLECHT	76
4.3 UNTERSCHIEDE KRANK VS. GESUND	78
4.4 ALTERSABHÄNGIGE UNTERSCHIEDE	80
5. ZUSAMMENFASSUNG	85
6. LITERATURVERZEICHNIS	87
7. ANHANG TABELLENWERK UND ROHDATEN	93
8. DANKSAGUNG	173
9. LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Für meine Eltern.

1.1 DIE ENTDECKUNG DER BLUTGRUPPEN

Die Erforschung des Blutes und seiner Bestandteile wurde durch den bereits früh existenten Glauben an die heilende Wirkung von Blutübertragungen vorangetrieben. So trank bereits Papst Innozenz VIII. 1492 das Blut 10-jähriger Knaben im Glauben, eine Verbesserung seines körperlichen Befindens zu erreichen. Im 17. Jahrhundert erfolgten die ersten Versuche von intravenösen Blutübertragungen zwischen Tieren. R. Lower (1631 - 1691), Physiologe in Oxford, konnte 1666 die erste gelungene Bluttransfusion zwischen zwei Hunden publizieren. 1667 folgte in Paris die erste Tierbluttransfusion auf einen Menschen. J.-B. Denis und der Chirurg P. Emmerez berichten die in ihren Augen erfolgreiche Übertragung von Blut eines Lammes auf einen 15-jährigen Patienten. Ihre riskante Forschung wurde allerdings bald durch ein Gerichtsurteil eingeschränkt, welches als Reaktion auf die fehlgeschlagenen Versuche, die Ausübung der Bluttransfusion nur noch nach stattgegebenem Antrag durch die Pariser Fakultät erlaubte. Der englische Geburtshelfer Blundell führte schließlich 1825, nach ausgiebigen Versuchen an Tieren, die erste Bluttransfusion von Mensch zu Mensch durch und erkannte sie als Therapie des akuten Blutverlustes. Das sich dabei wiederholende Problem von Hämolyse und Blutgerinnung wurde von den Wissenschaftlern bemerkt und die Suche nach Erklärungen vorangetrieben. (Benedum, 1988, S. 3ff)

K. Landsteiner (1868-1943) am Pathologischen Institut in Wien untersuchte die lytischen und antifermentativen Eigenschaften von Seren und Lymphen und stieß auf das Phänomen der Agglutination im Serum gesunder Menschen, bei Vermischung von Blutproben unterschiedlicher Individuen. Er entdeckte anhand der Untersuchungsergebnisse bei Blutproben von Mitarbeitern seines Labors, zwei verschiedene Antigene, A und B, und zwei Antikörper, Anti-A und Anti-B, mit denen er drei Blutgruppen definierte.

Tabelle I, betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer.						
Sera						
Dr. St.	—	+	+	+	+	—
Dr. Plecn.	—	—	+	+	—	—
Dr. Sturl.	—	+	—	—	+	—
Dr. Erdh.	—	+	—	—	+	—
Zar.	—	—	+	+	—	—
Landst.	—	+	+	+	+	—
<hr/>						
Blutkörperchen von:	Dr. St.	Dr. Plecn.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.

ABBILDUNG NACH KARL LANDSTEINER (LANDSTEINER, ÜBER AGGLUTINATIONSERSCHEINUNGEN NORMALEN MENSCHLICHEN BLUTES, 1901)

Laut seiner Theorie besitzen Zellen entweder das A- oder B-Antigen oder keines. Zusätzlich zeigte er, dass das Serum einer Person keine Antikörper gegen die Antigene auf den eigenen Zellen enthält, aber bei einer Person die weder Antigen A noch Antigen B exprimiert, sowohl Anti-A als auch Anti-B im Serum vorkommen. (Watkins, 2001, S. 243) Seine Entdeckung der AB0-Blutgruppen wurde 1930 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet und legte den Grundstein für die therapeutische Bluttransfusion. (Benedum, 1988, S. 15)

Die von Landsteiner erstmals beschriebenen Isoagglutinine bilden die so genannte AB0-Barriere. Das bedeutet, dass Bluttransfusionen oder Organtransplantationen nur innerhalb derselben Blutgruppe oder blutgruppenkompatibel durchgeführt werden können. Der in der Transplantationsmedizin bestehende Mangel an Spenderorganen resultiert nicht zuletzt aus der ungleichen Verteilung der Blutgruppen in der Bevölkerung. So waren in den USA im Jahr 1996 nur 10,2% der Spenderorgane von Trägern der Blutgruppe B verglichen mit 39,6% der Blutgruppe A und 46,6% der Blutgruppe 0. (Bryan, 1998)

Motiviert durch den Mangel an Spenderorganen haben sich in den letzten Jahren Methoden entwickelt, nach denen Organe auch blutgruppeninkompatibel transplantiert werden können. Voraussetzung ist eine entsprechende Vorbehandlung des Empfängers zur Reduktion der nicht passenden Blutgruppen-Antikörper, den Isoagglutininen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es möglich geworden, erfolgreiche Organtransplantationen über die Grenzen des AB0-Systems hinaus durchzuführen. Zur entsprechenden Vorbehandlung, der Reduktion der Antikörper, ist nicht nur die jeweilige Art der Blutgruppenantikörper, sondern auch deren Menge klinisch relevant.

Die Höhe der Titer ist in bisherigen Publikationen wenig untersucht und wenig standardisiert. Es existieren bisher weder verlässliche Normwerte für Isoagglutinititer, noch konnten Ursachen für die erheblichen inter-individuellen Unterschiede der Titer gefunden werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Isoagglutinititer innerhalb festgelegter Untersuchungskollektive bestimmt. Dabei wurden bezüglich ihrer Titerhöhe die verschiedenen Blutgruppen miteinander, Männer mit Frauen, Junge mit Alten und Gesunde mit Kranken verglichen.

Die praktischen Versuche die dieser Arbeit vorausgingen, waren Grundlage von zwei Dissertationsarbeiten. Die Studentinnen Andrea Hennig und Anna Oßwald führten die Untersuchungen und Auswertung gemeinsam durch. Dementsprechend ist der Gliederungspunkt „Material und Methoden“ in den beiden Arbeiten identisch. Die Ausarbeitung der Themenschwerpunkte erfolgte unabhängig voneinander, sodass abgesehen von der Methodenbeschreibung, zwei getrennte Arbeiten mit eigener Fragestellung und Ergebnisdiskussion erarbeitet wurden.

1.2 GRUNDLAGEN DER IMMUNHÄMATOLOGIE

Das menschliche Immunsystem ist keine abgegrenzte anatomische Struktur, sondern es wird aus einer Vielfalt von Zellen gebildet, die im Blut und in der Lymphe zirkulieren oder in den lymphatischen Organen gespeichert werden. Die zentrale Leistung des Immunsystems ist es, körpereigene von körperfremden Molekülen zu unterscheiden. Dies bildet die Grundlage für die Abwehr von pathogenen Mikroorganismen, die Abwehr von mutierten Zellen und die Toleranz gegenüber funktionierenden körpereigenen Zellen. (Ferencik, Rovensky, Matha, & Herold, 2006, S. 15ff)

1.2.1 BESTANDTEILE DES IMMUNSYSTEMS

Das Immunsystem lässt sich in ein angeborenes und ein erworbenes Immunsystem einteilen. Es beinhaltet sowohl zelluläre als auch humorale Faktoren.

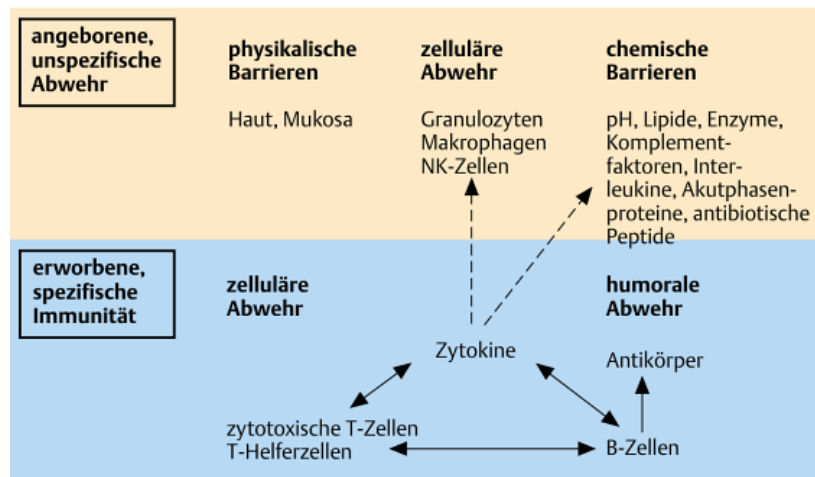


ABBILDUNG: NACH ERIK C. BÖTTGER FRITZ H. KAYSER (BÖTTGER & KAYSER, 2010)

Bestandteil der zellulären Komponente des spezifischen Immunsystems sind die Lymphozyten. Sie werden anhand ihrer Antigen-Moleküle auf ihrer Zellmembran unterschieden. Die für die jeweilige Zellpopulation charakteristischen Moleküle teilt man mit fortlaufender Nummerierung als Leukozyten-Differenzierungsantigene in das CD-System (Cluster of Differentiation) ein. Anhand ihrer Oberflächenstruktur lassen sich CD4-T-Lymphozyten, die im Allgemeinen eine Helferfunktion innehaben, von CD8-T-Lymphozyten, die meist zytolytische Funktionen besitzen, unterscheiden. (Kaufmann, T-Zellen, 2012, S. 76)

Innerhalb der Population der T-Zellen differenziert man:

- T-Helferzellen
 - T-Helferzelle Typ 1 (TH1-Zellen): Aktivierung von Makrophagen und zytolytischen T-Zellen
 - T-Helferzelle Typ 2 (TH2-Zellen): Aktivierung von B-Lymphozyten und Eosinophilen
 - Helfer T-Zellen vom Typ 17 (TH17-Zellen): Aktivierung von Neutrophilen
- Cytotoxische T-Zellen
- T-Gedächtniszellen
- Regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen).

B-Lymphozyten reifen im Knochenmark heran. Nach Aktivierung differenzieren sie zu Plasmazellen, die spezifische Antikörper gegen Antigene bilden.

Als dritte Lymphozytenpopulation existieren große granuläre Lymphozyten. Sie besitzen zahlreiche Granula und tragen als Oberflächenmoleküle CD16 und CD56. Sie produzieren Zytokine zur Aktivierung von Phagozyten oder können als sogenannte Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) im Rahmen der unspezifischen Immunantwort Lyseprozesse bewirken. (Kaufmann, Zellen des Immunsystems, 2012, S. 41f)

Unter den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) fasst man eine heterogene Gruppe an Zellen zusammen, deren Aufgabe es ist, den T- und B-Lymphozyten Antigene zu präsentieren. Sie erkennen eingedrungene Antigene, phagozytieren diese und setzen durch die Ausschüttung von Zytokinen eine Immunreaktion in Gang. Zu ihnen zählen die Makrophagen, die Monozyten, dendritische Zellen, Langerhans-Zellen, Endothelzellen der Gefäße und die Epithelzellen des Darmes (Ferencik, Rovensky, Matha, & Herold, 2006, S. 19f).

Granulozyten werden bei einer Infektion vermehrt im Knochenmark gebildet und wandern in den Entzündungsherd ein, wo sie sich durch die Ausschüttung von toxischen Substanzen an der Immunreaktion beteiligen.

1.2.2 DIE IMMUNANTWORT

Nachdem ein Antigen im Körper als fremd erkannt wird, wird es von dendritischen Zellen phagozytiert und auf deren Oberfläche exprimiert. Die Antigenfragmente werden T- und B-Zellen präsentiert. Diese tragen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die jeweils für ein Antigen spezifisch sind. Auf der Oberfläche der B-Zellen befindet sich der BCR (B-cell-receptor), der aus einem Immunglobulin besteht, auf der Oberfläche der T-Zellen befindet sich der TCR (T-cell receptor), der ebenfalls strukturell den Immunglobulinen ähnlich ist. B-Zellen können an ihrem BCR Antigene in ihrer gelösten Form erkennen. T-Zellen können das Antigen nur erkennen, wenn es als Fragment von einer Antigenpräsentierenden Zelle präsentiert wird. (Ferencik, Rovensky, Matha, & Herold, 2006, S. 57ff)

Die Aktivierung einer T-Zelle durch das passende Antigen, führt zur eigenen Proliferation und dem Entstehen von Tochter-Effektorzellen vom Typ TH1 und TH2, mit Spezifität für dieses Antigen.

B-Zellen phagozytieren nach Aktivierung das Antigen und exponieren Fragmente desselben an ihrer Oberfläche. Trifft eine B-Zelle auf eine passende Effektor-T-Zellen vom Typ TH2, wird sie zur Plasmazellen aktiviert und zur Zellteilung stimuliert, was zur Produktion großer

Mengen an für dieses Antigen spezifischer Antikörper führt. (Rassow, Hauser, Netzker, & Deutzmann, 2006, S. 713ff)

Die Bindung von Antikörper an Antigen markiert zur Elimination durch Phagozyten oder aktiviert das Komplement-System, einen Komplex verschiedener Glykoproteine der Zell-Lyse induzieren kann oder lokale Entzündungsreaktionen triggert. (Voet & Voet, 1995, S. 1208) In enger zeitlicher Abfolge werden zuerst IgM-Antikörper und dann IgG-Antikörper gebildet. Nach Ablauf der Immunantwort bleibt die Immunität durch Bildung von sog. Gedächtniszellen, antigenspezifische, langlebige B- und T-Lymphozyten, erhalten.

1.2.3 DIE ANTIGENE

Antigene sind Moleküle die in einem lebenden Organismus eine Immunreaktion auslösen können und mit Antikörpern spezifisch reagieren. Voraussetzung für eine derartige Immunreaktion ist, dass das Antigen vom eigenen Immunsystem als fremd erkannt wird.

Chemisch betrachtet gehören solche Antigene primär zur Gruppe der Kohlenhydrate oder Proteine. Hingegen besitzen Nukleinsäuren oder Lipide nur eine geringe Antigenität. (Kaufmann, Antikörper und ihre Antigene, 2012, S. 51) Die Antigene binden mit ihrer Antigen-determinante an die Antigenbindungsstelle des Antikörpers. Die Spezifität der Antigen-determinante wird meist durch eine spezielle räumliche Struktur mit einer charakteristischen Sequenz von 6-8 Aminosäuren, bei Proteinantigenen, oder 6-8 Monosacchariden, bei Kohlenhydratantigenen, bestimmt. Um eine Immunreaktion hervorzurufen, muss ein Antigen-Molekül eine gewisse molekulare Größe aufweisen. Nur wenige Antigene unter 2000 Dalton können eine Abwehrreaktion hervorrufen. Die Immunogenität des Antigens steigt mit zunehmendem Molekulargewicht. (Neppert, 1988, S. 84ff) Kleine Moleküle die zwar von Antikörpern gebunden werden können aber selbst keine Immunreaktion auslösen, nennt man Haptene. Diese können nur gebunden an ein Trägerprotein, einen Carrier, Lymphozyten aktivieren.

1.2.4 DIE ANTIKÖRPER

Antikörper sind Proteine die mit hoher Affinität und Spezifität Antigene erkennen und immunologische Mechanismen auslösen können. Man unterscheidet fünf verschiedene Klassen von Antikörpern: IgG, IgM, IgA, IgD und IgE. Alle Antikörperklassen bestehen aus mindestens

vier Untereinheiten. Zwei identischen leichten Ketten (ca. 23 kDa) und zwei identischen schweren Ketten (53-75 kDa). Die schweren Ketten bestimmen die Klassenzugehörigkeit. Die leichten Ketten lassen sich zwei Typen zuordnen, κ und λ , die beide mit allen Klassen und allen Subtypen kombiniert sein können.

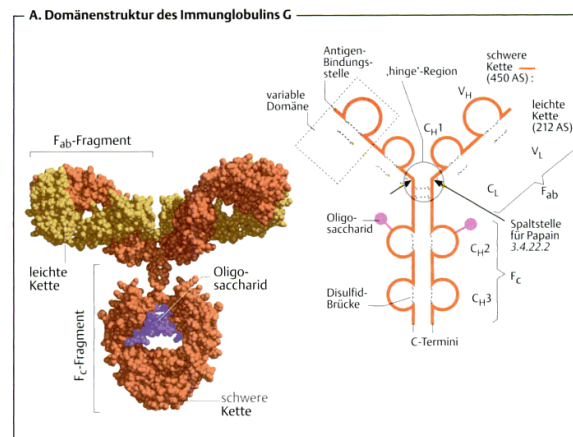


ABBILDUNG NACH (KOOLMAN & RÖHM, 2003, S. 301)

Ein IgG-Antikörper besteht aus zwei schweren Ketten vom Typ γ die über Disulfidbrücken mit zwei leichten Ketten vom Typ λ oder κ verbunden sind. Am N-terminalen Enden der Ketten befindet sich die Bindestelle für Antigene, der Fab Teil (fragment of antigen binding). Am Carboxy-terminalen Ende, dem Fc Fragment, ist der Ansatzpunkt für weitere monomere IgG-Moleküle zur Bildung von di- und pentameren Molekülen. Phagozyten und Komplementfaktoren binden ebenfalls an der Fc Stelle des Antikörpers. (Neppert, 1988, S. 87)

Nach der klonalen Selektionstheorie kann eine Plasmazelle, und alle ihre durch Teilung entstandenen Nachkommen, nur einen bestimmten Antikörper bilden. Demnach gibt es bereits vor einer Immunisierung eine Zelle die den passenden Antikörper produzieren kann. Man schätzt, dass der Mensch mindestens 10^6 verschiedene Antikörperspezifitäten besitzt. (Schütt, 2011, S. 7ff) Diese Vielfalt an Antigenbindungsstellen entsteht einerseits durch unterschiedliche Kombination von alternativen Gensegmenten der schweren und der leichten Ketten, durch somatische Mutation der für die variable Region kodierenden Gene und schließlich durch die Kombinationsmöglichkeiten der schweren Ketten mit entweder κ oder λ Ketten. (Neppert, 1988, S. 80ff)

Die verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden sich in ihrem Aufbau. Während IgD, IgE und IgG als Monomere existieren, bildet IgM Pentamere und IgA sowohl Monomere als auch

Dimere. Die Untereinheiten sind über Disulfidbrücken und über J-Ketten, so genannte joining chains, miteinander verbunden. Innerhalb der Subklassen IgA und IgG können geringe Unterschiede in den schweren Ketten gefunden werden. Demnach kann man IgG1 bis IgG4 und IgA1 von IgA2 abgrenzen. (Kaufmann, Antikörper und ihre Antigene, 2012, S. 51)

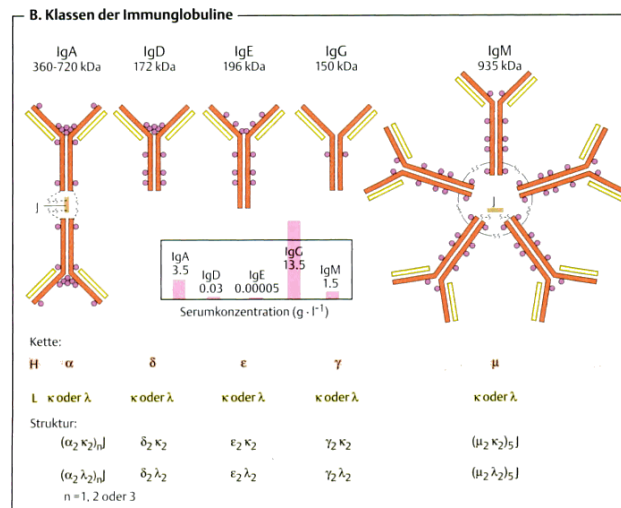


ABBILDUNG NACH (KOOLMAN & RÖHM, 2003, S. 301)

Die unterschiedlichen Antikörperklassen haben eigene physiologische Funktionen. IgM ist das erste Immunglobulin, das nach einem Antigenkontakt sezerniert wird. Erst verzögert, zwei bis drei Tage versetzt, werden IgG-Antikörper gebildet. Antikörper der Klasse IgG sind die einzigen Antikörpermoleküle, welche die Plazentaschranke überwinden können und vom Blut der Mutter zum Fetus gelangen können. Sowohl IgM als auch IgG sind in der Lage das Komplementsystem zu aktivieren und damit die Lyse des jeweiligen Antigens hervorzurufen. IgA kommt vor allem in Schleimhäuten vor und ist an den Immunreaktionen im Respirations- und Verdauungstrakt beteiligt. IgE ist nur in sehr geringen Konzentrationen im Blut enthalten und steuert neben der Abwehr von Parasiten insbesondere allergische Reaktionen. Die Funktion des ebenfalls in minimalen Konzentrationen auftretenden IgD ist nicht vollständig geklärt. Es findet sich unter anderem auf der Oberfläche von neu gebildeten B-Lymphozyten als B-Zell-Rezeptor. (Rassow, Hauser, Netzker, & Deutzmann, 2006, S. 703ff)

Welcher Antikörper im Rahmen einer Immunantwort produziert wird hängt auch von der Art des Antigens ab. Feste Teilchen wie Fragmente fremder Zellen provozieren die Bildung von IgM. Während lösliche Antigene Antikörper der Klasse IgG induzieren. Auch die Art des Antigenkontakts ist für die Antikörperproduktion ausschlaggebend. Gelangt ein Antigen über

die Blutbahn in den Körper werden IgM- und IgG-Antikörper gebildet. Gelangt ein Antigen über eine Schleimhautoberfläche, beispielsweise über das Gastrointestinale System in den Körper, wird die Produktion von Antikörpern der Klasse IgA induziert. (Ferencik, Rovensky, Matha, & Herold, 2006, S. 24f)

1.2.5 DIE ANTIGEN-ANTIKÖRPER REAKTION

Der Fab Teil des Antikörpers erkennt hochspezifisch die zu ihm passende antigene Determinante und bindet an das Antigen im Bereich des Epitops. Die Verbindung ist nicht kovalent und reversibel und wird durch Wasserstoffbrücken, komplementäre elektrische Ladungen, hydrophobe Wechselwirkungen und Van-der-Waals Kräfte gestärkt. (Kaufmann, Antikörper und ihre Antigene, 2012, S. 54ff)

Die Antigen-Antikörper Bindung bewirkt drei verschiedene Grundmechanismen:

- Neutralisation, die Bindung des Antikörpers an Toxine oder Viren, was deren Adhäsion an eine Wirtszelle verhindert;
- Opsonierung, die Markierung einer infizierten Zelle für Phagozyten;
- Komplementaktivierung, das Initiieren einer Kaskade von proteolytischen Enzymen. (Ferencik, Rovensky, Matha, & Herold, 2006, S. 68f)

Die von Landsteiner beobachtete Agglutination der Erythrozyten bei der Vermischung inkompatibler Blutgruppen ist Ausdruck einer solchen Antigen-Antikörper Reaktion. Spezifische Oberflächenstrukturen der Erythrozyten, die Antigene, reagieren mit den entsprechenden Antikörpern, den Isoagglutininen.

Bei Blutgruppeninkompatibilitäten werden zwei mögliche Reaktionswege beschrieben.

- Intravasale Hämolyse

Mit der Aktivierung des Komplementsystems durch den Antigen-Antikörper Komplex kommt es zur Bildung des Membran-Angriff Komplexes C5b-9, der die Erythrozytenmembran perforiert und die Lyse der Erythrozyten induziert. Intravasale Hämolysen resultieren sehr rasch in klinischen Symptomen, man spricht auch von einer Transfusionsreaktion vom Sofort-Typ.

- Extravasale Hämolyse

Die Kaskade der Komplementaktivierung verläuft im Falle der extravasalen Hämolyse nicht vollständig ab, sondern nur bis zur Stufe des C3b. Monozyten in Milz und Leber können mit ihren Rezeptoren IgG und C3 erkennen und an sich binden. Gegenregulatorische Prozesse verhindern einen kompletten Ablauf der Kaskade. Die mit C3b beladenen Erythrozyten werden intrazellulär, insbesondere in der Leber von Makrophagen phagozytiert. Klinische Symptome treten erst Stunden bis Tage nach der Transfusion auf. Man spricht von hämolytischen Transfusionsreaktionen vom verzögerten Typ. (Strobel, 2004, S. 8f)

Im Falle einer AB0-Unverträglichkeit können schwere hämolytische, oft tödliche Transfusionsreaktionen im Sinne einer intravasalen Hämolyse auftreten. (Kretschmer, Gombotz, & Rump, 2007, S. 123f)

1.3 BLUTGRUPPENSYSTEME

Blutgruppenmerkmale sind genetisch kodierte chemische Strukturen die erstmals auf der Erythrozytenoberfläche entdeckt wurden. Sie lassen sich mit serologischen Labormethoden nachweisen und führen in vivo zur Ausbildung von Antikörpern. Blutgruppen und blutgruppenähnliche Verbindungen finden sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren und Mikroorganismen. (Löffler & Petrides, 2007, S. 965f) In einem Blutgruppensystem werden mehrere Antigene zusammengefasst die auf einem oder mehreren Genorten in verschiedenen Allelen kodiert sind. (Dörner, 2013, S. 333) Das am längsten bekannte Blutgruppensystem ist das von Landsteiner entdeckte AB0-System. Die International Society for of Blood Transfusion hat in ihrer „Table of blood group antigens“ heute 36 unterschiedliche Blutgruppensysteme aufgeführt. (International Society of Blood Transfusion, 2016) Die sich daraus ableitenden Geno- und Phänotypenkombinationen ergeben eine gigantische Vielfalt, sodass davon auszugehen ist, dass bis auf eineiige Zwillingspaare kein Mensch die gleiche Blutgruppenkonstellation besitzt. (Prokop & Göhler, 1986, S. 13)

Die Blutgruppenantigene finden sich nicht nur auf der Erythrozytenoberfläche, sondern sie können auch auf anderen Blutzellen, auf Endothelzellen oder in gelöster Form vorkommen. (Dörner, 2013, S. 333f) Die bekannten Antigene können verschiedenen chemischen Verbindungsklassen angehören; Den Glykoproteinen, wie die im Speichel ausgeschiedenen AB0-Antigene, Glykolipiden, wie die auf der Erythrozytenmembran lokalisierten AB0-Antigene, oder Lipoproteinen, wie die Antigene des Rhesussystems auf der Erythrozytenmembran. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 2)

1.3.1 BLUTGRUPPENANTIKÖRPER

Die klinische Relevanz der unterschiedlichen Blutgruppensysteme hängt stark von der Art ihrer Antikörper ab und ob diese fähig sind, eine Hämolyse zu initiieren.

Blutgruppensystem	Antigene	Regulär/irreguläre Antikörper	Berücksichtigung bei Transfusion
AB0	AB0	Regulär	Regelhaft
Rhesus	D CCcEe	irregulär irregulär	Regelhaft Bei AK-Nachweis, Frauen vor der Menopause, chron. Transfusionsbedürftige
Kell	K k Kp(a) Kp(b) Js(a) Js(b)	irregulär	Bei AK-Nachweis, Frauen vor der Menopause, chron. Transfusionsbedürftige
MNSs	M N S s	irregulär	Bei AK-Nachweis
Duffy	Fy(a)Fy(b)	irregulär	Bei AK-Nachweis
Kidd	Jk(a) Jk(b)	irregulär	Bei AK-Nachweis
P	P	irregulär	Bei AK-Nachweis
Lewis	Le(a) Le(b)	irregulär	Bei AK-Nachweis

BLUTGRUPPENSYSTEME UND IHRE TRANSFUSIONSMEDIZINISCHE BEDEUTUNG; ABBILDUNG NACH (DÖRNER, 2013, S. 337)

Grundsätzlich werden natürlich vorkommende Antikörper von Immunantikörpern, Antikörper die erst nach Immunisierung entstehen, unterschieden.

Natürlich vorkommende Antikörper entstehen durch Kontakt mit blutgruppenähnlichen Strukturen in Nahrungsmitteln oder Mikroorganismen. Es handelt sich in der Regel um IgM-Antikörper oder seltener auch IgG-Antikörper. Meist sind es Antikörper, die besonders in Kälte ($<20^{\circ}\text{C}$) reagieren und klinisch von untergeordneter Relevanz sind. (Dörner, 2013, S. 334) Allerdings zählen zur Gruppe der natürlich vorkommenden Antikörpern auch die Isoagglutinine. Dies sind die obligat vorkommenden Antikörper der AB0-Blutgruppe. Ihr Reaktionsoptimum liegt bei Körpertemperatur und sie sind in der Lage eine schwere, oftmals tödliche, Immunhämolyse zu bewirken. (Flegel & Wagner, 2010, S. 142)

Immunantikörper entstehen im Rahmen einer Immunantwort nach dem Kontakt mit fremden Blutbestandteilen. Sie gehören mehrheitlich zur IgG-Fraktion, aber auch zur IgM und IgA Fraktion. Die Rate an Immunisierten hängt von der Antigenverteilung in der Bevölkerung ab, von der Immunogenität und von der Immunkompetenz der betroffenen Person. (Dörner, 2013, S. 334)

Serologisch werden außerdem nach ihrer Temperaturamplitude Kälte- und Wärmeantikörper unterschieden und nach ihrem Verhalten komplette von inkompletten Antikörpern differenziert. Komplette Antikörper sind IgM-Immunglobuline, die in vitro in Kochsalzmilieu eine Agglutination auslösen können. Inkomplette Antikörper sind IgG-Immunglobuline, für deren

serologischen Nachweis spezielle Techniken erforderlich sind. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 10)

Alloantikörper sind Antikörper gegen ein Blutgruppenantigen, welches ein Individuum selbst nicht trägt. Im Gegensatz dazu spricht man von Autoantikörpern bei Antikörpern, die gegen die eigenen Blutgruppenmerkmale gerichtet sind. (Salama, 2010, S. 80)

1.3.2 DAS AB0-SYSTEM UND SEINE BLUTGRUPPENANTIGENE

Die AB0-Blutgruppenantigene sind Oberflächenstrukturen aus verzweigten Kohlenhydratketten, die sich nicht nur auf Erythrozyten befinden, sondern auf nahezu allen Zellen des menschlichen Organismus. (Hosoi, 2008, S. 175) Es handelt sich um phylogenetisch sehr alte und in der belebten Natur weit verbreitete Strukturen. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 6) So finden sich selbst in Primaten AB0-Merkmale. Schimpansen besitzen die Gene A und 0, Orang-Utans und Gibbons die Gene A und B und Gorillas weisen ein B-ähnliches Antigen auf. (Prokop & Göhler, 1986, S. 42) Eine vollständige Repräsentation der AB0-Antigene auf den Erythrozyten und im Gewebe ist jedoch nur beim Menschen zu finden.

Die Antigenstrukturen A, B und H definieren die unterschiedlichen Blutgruppen A, B, AB und 0. Sie werden kodominant vererbt wobei die Allele A und B dominant gegenüber 0 sind.

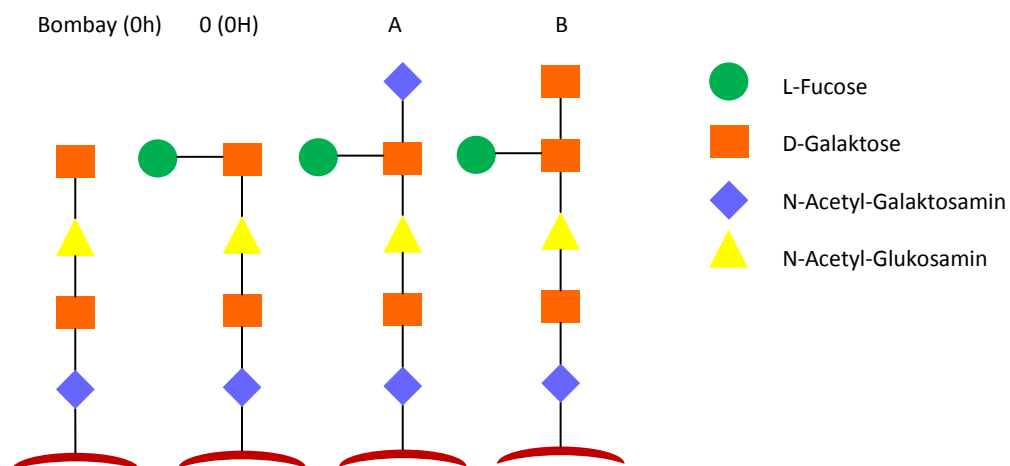


ABBILDUNG NACH STENZEL, BRINGMANN, ZEILER; EIN POLYTRAUMATISierter PATIENT MIT DER BLUTGRUPPE BOMBAY; S. 19 (STENZEL, 2011)

In unterschiedlichen Populationen fallen unterschiedliche Verteilungen der Blutgruppen auf. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass hinsichtlich verschiedener Krankheiten manche Blutgruppen einen Selektionsvorteil mit sich bringen. Eigene Blutgruppen-Antigene werden vom individuellen Immunsystem als „eigen“ erkannt und nicht angegriffen. Demzufolge können Krankheitserreger, die Ähnlichkeit mit den Blutgruppenantigenen aufweisen, nur eingeschränkt bekämpft werden. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 21) Beispielsweise zeigt der Erreger der Pest, *Yersenia pestis*, Ähnlichkeiten mit dem H-Antigen, welches sich auf Erythrozyten von Trägern der Blutgruppe 0 befindet. So ist in Bevölkerungen, die mehrfach von Pestepidemien betroffen waren, die Blutgruppe 0 zurück gegangen, wohingegen sich die Blutgruppe A weiter durchsetzen konnte. Dagegen haben in Gebieten, die nur wenig von Pestepidemien betroffen waren (Alpen- und Pyrenäentäler, britische Inseln), die Mehrheit der Menschen Blutgruppe 0. (Löffler & Petrides, 2007, S. 965ff)

**Das AB0 System -
Die prozentuale Verteilung in Mitteleuropa**

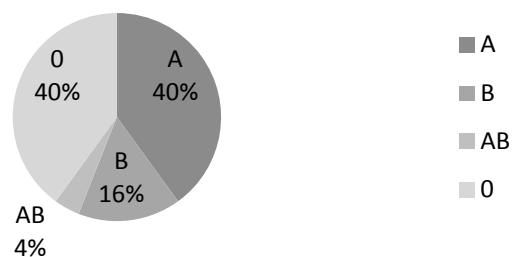


ABBILDUNG NACH (LÖFFLER & PETRIDES, 2007, S. 965)

1.3.3 GENETIK IM AB0-SYSTEM

Dr. Felix Bernstein untersuchte die Vererbung der Blutgruppen und konnte durch Familienuntersuchungen eine Allelentheorie aufstellen, die zeigte, „daß drei Gene A, B, R vorliegen, welche zu je zweien ein Mendelsches Paar bilden...“ (Bernstein, 1930, S. 400). Somit bestimmen bei jedem Individuum 2 Gene auf homologen Chromosomen, eines väterlich vererbt, eines mütterlich vererbt, auf denen an korrespondierender Stelle eines der 3 Allele des Gens liegt, die jeweilige Blutgruppe. (Prokop & Göhler, 1986, S. 25)

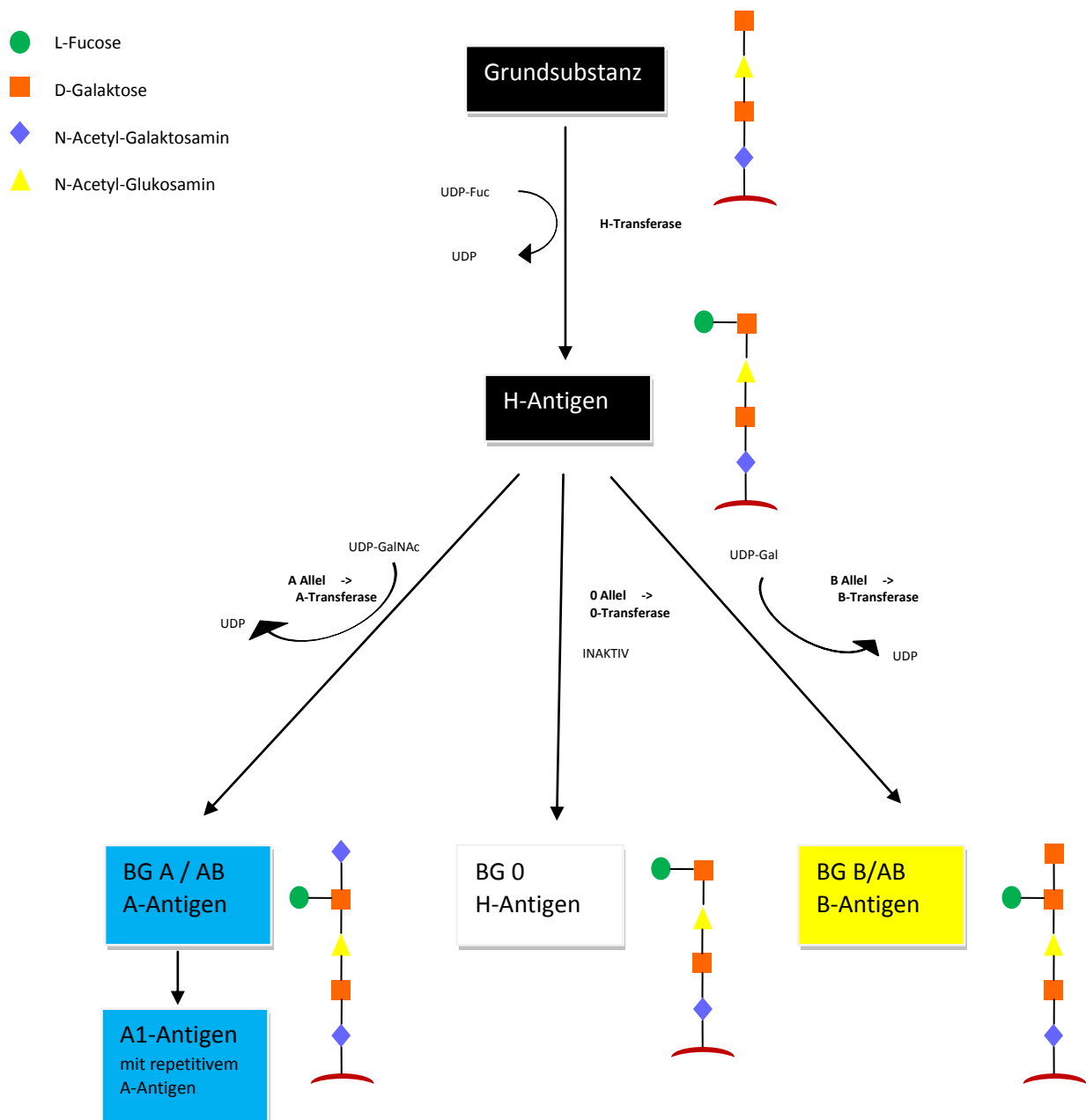
Genotypen und Phänotypen im AB0-System

Phänotyp	A ₁	A ₂	B	A ₁ B / A ₂ B
Genotyp	A ₁ A ₁	A ₂ A ₂	BB	A ₁ B
	A ₁ A ₂	A ₂ 0	B0	A ₂ B
	A ₁ 0			

ABBILDUNG NACH ECKSTEIN; S. 4
(ECKSTEIN & ZIMMERMANN, 2010)

Die AB0-Blutgruppen werden autosomal dominant vererbt. Innerhalb der AB0-Blutgruppen verhalten sich die Allele A₁, A₂ und B dominant gegenüber 0. Zudem ist das Allel A₁ dominant gegenüber A₂. Die Allele für A und B sind daher kodominant über 0. (Grimm, 2011, S. 376)

Die Struktur der AB0-Antigene wird nicht direkt durch einen Genort kodiert. Die Gene determinieren Transglykosylasen, die den Aufbau der Oligosaccharide auf der Oberfläche der Erythrozyten steuern. (Storry & Olsson, 2009, S. 49) Die Gene für die Merkmale A₁, A₂ und B der AB0-Blutgruppen sind auf dem Chromosom 9 lokalisiert. Das Chromosom 19 determiniert die H-Transferase, die die Bildung des H-Antigens bewirkt. (Löffler & Petrides, 2007, S. 965)



ANTIGENE IM ABO SYSTEM, ABBILDUNG NACH E. HOSOI; ABO BLOOD GROUP SYSTEM; S. 176 (HOSOI, 2008)

Das Gen H ist sehr weit verbreitet, die meisten Menschen sind homozygot HH. Hingegen sind Menschen mit dem Genotyp hh äußerst selten. Die heterozygote Konstellation Hh lässt sich serologisch nicht von HH unterscheiden. (Gathof & Gathof, 1969) Liegt das Allel h homozygot vor, spricht man vom extrem seltenen Bombay Phänotyp. Ihm fehlt sowohl das H-Antigen, als auch die A- und B-Oberflächenstruktur. Es kommt nicht nur zur Ausbildung von

A- und B-Antikörpern, sondern zusätzlich zu Anti-H Immunglobulinen. Dieses ist im Serum nachweisbar und transfusionsmedizinisch relevant. (Dahr, 1988, S. 132)

Die H-Substanz, dient den A- und B-Transferasen als Akzeptor. Bei 00 Individuen wird eine enzymatisch inaktive oder keine Transferase produziert, die H-Substanz wird nicht mit dem A oder B Antigen maskiert. (Yamamoto, 2011, S. 281)

Befinden sich auf dem Chromosom 9 die Allele A₁, A₂ oder B, wird das H-Antigen von spezifischen Transferasen zu den Antigenen A₁, A₂ oder B transformiert. Die Gene A und B kodieren für Glykosyltransferasen, die beide α -1 \rightarrow 3-glykosidische Bindungen synthetisieren und sich in ihrer Substratspezifität (UDP-GalNAc bzw. -Gal) unterscheiden. Die Erforschung der Gene der Transferasen hat gezeigt, dass sie sich lediglich in 4 der 354 Aminosäuren unterscheiden und die Änderung von Arg176->Gly, Gly235->Ser, Leu266->Met und Gly268->Ala zu einem Wechsel der Enzymspezifität von Blutgruppe A zu Blutgruppe B führt. Die A-Glykosyltransferase katalysiert den Transfer von N-Acetylgalaktosamin von dem Substrat UDP-GalNAc auf den β -Galaktose-Rest des α Fuc1,2Gal, der H-Substanz. Die B-Glykosyltransferase katalysiert den Transfer eines Galaktosemoleküls auf den gleichen Akzeptor. (Palcic, Seto, & Hindsgaul, 2001, S. 315f)

Man unterscheidet innerhalb der A-Antigene quantitative Varianten, die durch veränderte A- und B-Transferasen mit verminderter Enzymaktivität bedingt sind. A₁-Erythrozyten tragen mehr A-Antigene als A₂ Erythrozyten. Bei dem Subtyp A₁ beträgt die Antigenzahl pro Erythrozyt ca. 10×10^5 , beim Subtyp A₂ beträgt die Antigenzahl pro Erythrozyt $2,5 \times 10^5$. Innerhalb der Blutgruppe A sind 78% Träger der Gruppe A₁ und 22% Träger der Gruppe A₂. (Dahr, 1988, S. 129) Die A₂-Transferase ist 10mal weniger effizient als die A₁-Transferase und hat ein unterschiedliches pH-Optimum. (Storry & Olsson, 2009, S. 52)

Die A-Untergruppen lassen sich auch in der Blutgruppe AB (A₁B, A₂B) nachweisen. Daneben existieren weitere schwache Varianten des A-Antigens und auch Varianten des B-Antigens, die aber wenig klinische Relevanz besitzen. (Issitt, 1998, S. 202)

Bei der Blutgruppe AB existieren sowohl A- als auch B-Antigene auf der Erythrozytenoberfläche. Die A- und B-Transferasen konkurrieren um das gleiche Substrat, die H-Substanz. Folglich fällt die Ausprägung der A- und B-Merkmale in einem AB-Individuum schwächer aus als bei A- oder B-Individuen. Die Stärke des H Antigens nimmt in der Reihenfolge 0>A₂>B>A₂B>A₁>A₁B ab. (Dahr, 1988, S. 128ff)

1.3.4 DIE ISOAGGLUTININE

Als Isoagglutinine bezeichnet man die obligat vorhandenen, natürlichen Antikörper des AB0-Systems. Im Gegensatz zu anderen Blutgruppensystemen existieren im AB0-System bereits Antikörper bevor ein Antigenkontakt im Rahmen einer Bluttransfusion oder Schwangerschaft stattgefunden hat. Man spricht von regulären erythrozytären Antikörpern, die bei nahezu allen Menschen blutgruppenkonträr vorkommen. (Kretschmer, Gombotz, & Rump, 2007, S. 33) Ihre klinische Bedeutung zeigt sich besonders in der Transfusionsmedizin. Im Falle einer blutgruppeninkompatiblen Bluttransfusion lösen die Isoagglutinine eine sofortige, schwere und oft tödlich verlaufende hämolytische Transfusionsreaktion mit intravasaler Hämolyse aus. (Dahr, 1988, S. 131)

Die AB0-Blutgruppen und ihre Isoagglutinine

Blutgruppe	A ₁	A ₂	B	0	AB
Isoagglutinine	Anti-B	Anti-B	Anti-A	Anti-A und Anti-B	Keine Isoagglutinine

ABBILDUNG NACH ECKSTEIN; S. 9 (ECKSTEIN & ZIMMERMANN, 2010)

1.3.4.1 ENTSTEHUNG DER ISOAGGLUTININE

Immunkompetente Individuen bilden Isoagglutinine ab einem Alter von ca. 6 Monaten. (Storry & Olsson, 2009, S. 53) Es wird angenommen, dass sie im Rahmen einer inapparenten Immunisierung durch AB0-ähnliche Substanzen in der Natur und Bakterien wie E. coli im Magen-Darm-Trakt entstehen. Dabei entwickelt der Organismus, unter strikter Immuntoleranz der eigenen Blutgruppe, Antikörper gegen die Antigenmerkmale A bzw. B.

Diese Theorie der Immunisierung durch blutgruppenähnliche Umweltfaktoren wird gestützt durch die Forschungsergebnisse von Georg Springer. Er wies Blutgruppenaktivitäten in Pflanzen und gram-negativen Bakterien nach und zeigte in einem Versuch, dass die normale Entwicklung von Anti-B Agglutininen in Hühnern ausbleibt, wenn diese beginnend mit der Geburt, in keim- und bakterienfreier Umgebung gehalten werden. (Springer, Horton, & Forbes, 1959)

1.3.4.2 DAS VERHALTEN DER ISOAGGLUTININE

Die Isoagglutinine Anti-A und Anti-B werden laboranalytisch und klinisch nach ihrem Verhalten eingeteilt. Sie gehören überwiegend zur Klasse der IgM-Immunglobuline, wobei auch IgG- und IgA-Antikörper ohne vorhergehende Immunisierung auftreten. Lange Kohlenhydratketten wie die Blutgruppenantigene initiieren eine T-zellunabhängige Immunantwort. Dadurch kommt es zu einer B-Zell-Antwort mit Antikörperproduktion aber zum Ausbleiben des T-Zell abhängigen Isotypenwechsels von IgM auf IgG. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 7) IgM-Immunglobuline können Komplement fixieren, sie reagieren stärker bei 4°C als bei 37°C und weisen im Gegensatz zu IgG eine relativ geringe Hämolysewirkung auf. (Dahr, 1988, S. 131)

Ein Klassenwechsel zu IgG tritt insbesondere im Rahmen einer parenteralen Immunisierung durch eine AB0-inkompatible Schwangerschaft oder die Transfusion von Blut oder Blutprodukten auf. (Storry & Olsson, 2009, S. 53) Auch durch Impfungen oder Injektion von Gewebsextrakten kann eine IgG-Antikörperbildung verstärkt werden. IgG-Isoagglutinine reagieren besser bei 37°C, fixieren auch Komplement und haben eine stärkere Hämolysewirkung. (Dahr, 1988, S. 131)

Die Antikörperklassen unterscheiden sich auch in ihrer Fähigkeit zur Agglutination. Die minimale Konzentration von Anti-A, die für eine Agglutination erforderlich ist, ist für IgG 0,2µg/ml und für IgM 0,01µg/ml. Bedenkt man, dass das molekulare Gewicht von IgM 5 mal so hoch ist wie von IgG, ergibt sich, dass IgM einen 100 mal so starken agglutinierenden Effekt besitzt als IgG. (Klein & Anstee, 2005, S. 125)

Nach ihrem serologischen Verhalten unterscheidet man komplette (IgM) von inkompletten (IgG) Antikörpern. Komplette Antikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie ohne Verstärkermedium bzw. Hilfsmittel in vitro zu einer sichtbaren Agglutination der Erythrozyten führen. Diese Antikörper lassen sich selbst in physiologischer Kochsalzlösung nachweisen. Im Gegensatz dazu führen inkomplette Antikörper in physiologischem Kochsalzmilieu zu keiner sichtbaren Agglutination. Mit Hilfe des sogenannten Coombs-Serum, gewonnen aus Kaninchen welche gegenüber humanen Antikörpern der Klasse IgG immunisiert worden sind, lassen sich diese inkompletten Antikörper serologisch nachweisen. Man spricht von Coombs-reaktiven Antikörpern oder auch sekundären Antikörpern.

1.4 DER NACHWEIS DER ISOAGGLUTININE

Die Bestimmung der Isoagglutinine ist die älteste Methode der Immunhämatologie. Bereits um 1900 gelang Landsteiner auf diese Weise die Entdeckung der AB0-Blutgruppen. Auch da der Nachweis historisch mit verschiedensten Methoden durchgeführt wurde, hat sich erstaunlicherweise bisher keine einheitliche Standardmethode etabliert. Das Prinzip ist das Vermischen von Testerythrozyten bekannter Blutgruppe mit dem zu testenden Serum. Zur Antikörperbestimmung werden Testerythrozyten der Blutgruppen A₁, A₂ und B verwendet. Anschließend wird das Gemisch auf das Vorliegen einer Agglutination überprüft. Hat eine Agglutination stattgefunden, spricht das für eine Reaktion der Testerythrozyten mit entsprechenden Antikörpern im Serum.

Für den Nachweis der Isoagglutinine stehen einerseits Röhrchentests in unterschiedlichen Ausführungen zur Verfügung und andererseits Festphasenassays wie der ID-Gelkartentest. Zu Grunde liegt allen Methoden eine Titerreihe, also eine geometrische Verdünnungsreihe 2ⁿ. Bei der Auswertung der Titerstufen ist zu beachten, dass es sich dabei nicht um einen linearen Zusammenhang der Stufen handelt. Für die Interpretation der Ergebnisse darf nicht rein der Zahlenwert 2ⁿ sondern die Verdünnungsstufe n betrachtet werden. Ein Titer ist also keine quantitative Nachweismethode. Vielmehr ist es eine semiquantitative Methode zum Nachweis der Antikörper in den verschiedenen Verdünnungsstufen.

Da sich die Antikörper stark hinsichtlich Aufbau und Reaktionsweise unterscheiden, müssen bei ihrem Nachweis unterschiedliche Methoden und Phasen herangezogen werden. Die Durchführung von Agglutinationstest, Supplement-Test und des Coombs-Test ist der klassische Coombsdreistufentest. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Testverfahren und die damit detektierten Antikörper.

Testverfahren	Kochsalz-Test	Supplement-Test	Coombs Test	NeutrAB Test
Prinzip	Erythrozyten werden nach Zugabe von spezifischen Antikörpern agglutiniert	Zusatz von Supplement (z.B. konzentriertes Rinderalbumin)	Zusatz von Antihumanglobulinserum	Zugabe von Antigenen zur Neutralisation kompletter Antikörper
Nachgewiesene Antikörper	Komplette AK IgM	Inkomplette AK IgG + IgM	Inkomplette AK IgG > IgM IgA C3d	Inkomplette AK IgG

ABBILDUNG: SCHEMA DER NACHWEISVERFAHREN

1.4.1 DIE KOCHSALZPHASE

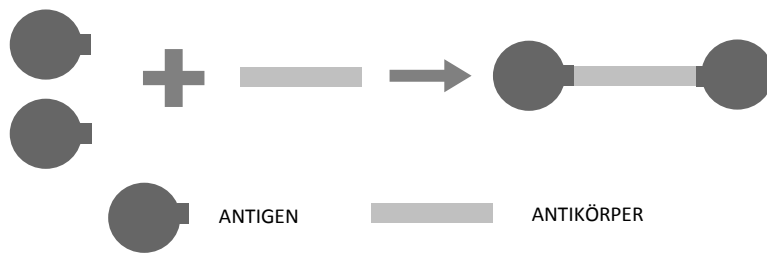


ABBILDUNG NACH ECKSTEIN S. 11 (ECKSTEIN & ZIMMERMANN, 2010)

Der Kochsalz-Röhrchentest weist das Vorliegen von kompletten IgM-Antikörpern gegen die verwendeten Testerythrozyten nach. Dafür wird eine 5%-ige Testerythrozytensuspension (Erythrozyten bekannter Blutgruppe) mit dem zu testenden Serum der Blutprobe vermengt und zentrifugiert. Um das Reaktionsoptimum der meisten Antikörper bei 37°C zu simulieren, werden die Röhrchen für 30 Minuten in einem 37°C warmen Wasserbad inkubiert. Nach erneutem Zentrifugieren wird das Ergebnis über einer indirekten Lichtquelle abgelesen. Eine Agglutination der Erythrozyten zeigt eine positive Reaktion und damit den Nachweis der kompletten Antikörper an. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 11)

1.4.2 DIE SUPPLEMENTPHASE

Durch ihre negative Membranladung umgibt Erythrozyten eine doppelschichtige Ionenwolke. Innen ist eine positive Schicht fest an die negativ geladene Erythrozytenmembran gebunden. Außen befindet sich eine überwiegend negativ geladene Schicht.

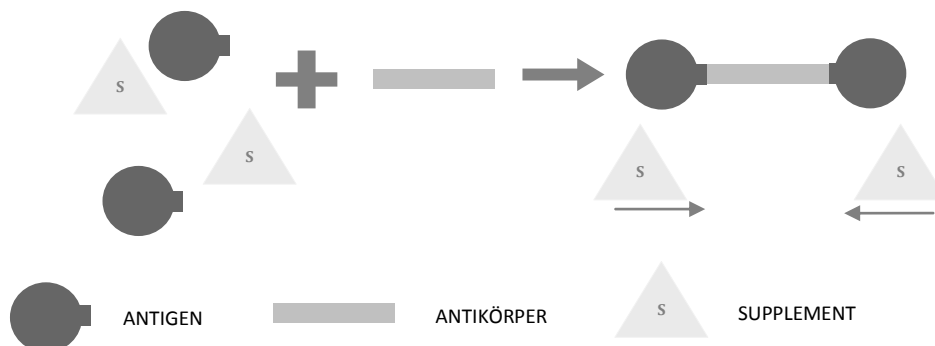


ABBILDUNG NACH ECKSTEIN S. 13 (ECKSTEIN & ZIMMERMANN, 2010)

Der Potentialunterschied der beiden Wolken bedingt, dass sich Erythrozyten gegenseitig abstoßen und einen physiologischen Abstand von bis zu 30nm einhalten. Auf Grund der Molekülgröße können nur IgM-Antikörper diesen Abstand überbrücken, nicht aber IgG-Antikörper. Dieses Zetapotential hat in vivo keine Konsequenz, da die Antigen-Antikörper-Reaktion ungestört stattfindet. Im laboratoriumstechnischen Agglutinationsnachweis werden aber nur Agglutinationen benachbarter Erythrozyten sichtbar gemacht. Für den Nachweis der IgG-Antikörper ist die Reaktion in physiologischer Kochsalzlösung demnach ungeeignet.

Für den Nachweis der inkompletten Antikörper sind besondere Verstärkungsmethoden notwendig, wie beispielsweise das Aufschwemmen der Erythrozyten in Supplement. Dabei handelt es sich um eiweißhaltige Lösungen wie AB-Serum und Rinderalbumin oder makromolekulare Lösungen wie Dextran, Gelatine und Lösungen niedriger Ionenstärke (LISS - low ionic strength solution). Diese Lösungen verringern das Zetapotenzial der Erythrozyten und fördern und festigen die Agglutinationsreaktion von inkompletten Antikörpern in vitro. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 10ff)

1.4.3 DIE COOMBSPHASE

Antikörper die sich trotz Supplementzusatz nicht nachweisen lassen, können in der Coombsphase zur Agglutination gebracht werden.

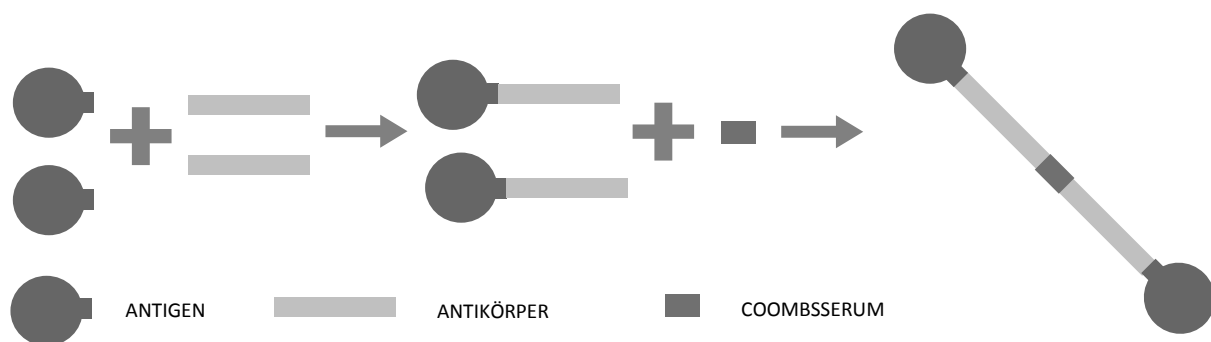


ABBILDUNG NACH ECKSTEIN; S. 13 (ECKSTEIN & ZIMMERMANN, 2010)

Dabei werden die mit Antikörpern beladenen Erythrozyten mit einem Kaninchenserum versetzt, welches Antikörper gegen menschliche Immunglobuline und Komplementfaktoren enthält. In der Folge binden die Kaninchenantikörper an die auf der Erythrozytenmembran ge-

bundenen menschlichen Immunglobulinen. Es kommt zur Brückenbildung und damit einhergehender makroskopisch sichtbaren Agglutination. Dieser Test führt zum Nachweis der inkompletten Coombsantikörper. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 12f)

1.4.4 DER NEUTRAB TEST

Bei NeutrAB® handelt es sich um wasserlösliche A- und B-Antigene, extrahiert aus Schweine- und Pferdemagenschleimhäuten mit zugesetzten Konservierungsmitteln. Diese A- und B-Antigene des NeutrAB® neutralisieren vornehmlich die im Serum vorhandenen IgM-Antikörper. Wenn dennoch eine Agglutination stattfindet, handelt es sich um eine Reaktion der inkompletten IgG-Antikörper, die nur in geringem Maß durch NeutrAB abgefangen werden, denen durch LISS und das Coombsserum die Reaktion mit den Testerythrozyten ermöglicht wird. (Medion Diagnostics AG, 2006)

1.4.5 KARTEN VERSUS RÖHRCHENTESTS

Klassischerweise wurden die Nachweise der Antikörper in Reagenzgläsern durchgeführt. Dabei werden Erythrozyten und Serum im Reagenzglas inkubiert, zentrifugiert und schließlich über einem Lichtkasten abgelesen. Eine positive Reaktion zeigt sich durch verklumpende Erythrozyten als Sediment am Boden. Bei diesem klassischen Nachweis im Röhrchen besteht die Schwierigkeit darin auch schwache Reaktionen zu erkennen. Als weitere Methode etablierten sich Gelkartenteste, bei denen die Reaktionen nicht in Reagenzgläsern sondern in Kunststoffkarten mit Mikrotitersäulen durchgeführt werden. In diesen Säulen befinden sich Dextranengele mit Glas- oder Silikonkügelchen. Durch dieses 3-dimensionale Labyrinth können nur einzelne Erythrozyten passieren, agglutinierte Erythrozyten werden auf Grund ihrer Größe daran gehindert die Säulen zu durchwandern. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 19f) Serum und Erythrozyten werden in den oben erweiterten Bereich der Mikrotitersäulen pipettiert, unter definierten Bedingungen inkubiert und anschließend zentrifugiert. Bei negativem Reaktionsausfall durchwandern die Erythrozyten die Säulen und fallen als Sediment am Boden an. Bei positiven Reaktionen werden die Agglutinate im Gel aufgehalten und bilden aufgrund des Hämoglobins eine rot leuchtende Schicht, einen Streifen oder ein Fähnchen. (Lapierre, et al., The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions, 1990)

Die Kartentests gelten als sensitiver, zuverlässiger, und es werden geringere Mengen an Serum benötigt. (Eckstein & Zimmermann, 2010, S. 18f) Den Vergleich der unterschiedlichen Testmethoden beinhaltet die Dissertationsarbeit von Andrea Hennig.

1.5.1 BLUTGRUPPENBESTIMMUNG

In mehr als 15 Millionen Blutproben wird in Europa pro Jahr die Blutgruppenbestimmung durchgeführt. (Nydegger, et al., 2005, S. 40) Mögliche Indikationen sind Schwangerschaft im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge, geplante Bluttransfusionen oder Organtransplantationen, Vaterschafts- oder Verwandtschaftstests (Abstammungsgutachten), in der forensische Medizin bei Tätersuche und Spurensicherung oder im Rahmen von ethnologische Untersuchungen. In den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer ist festgelegt, dass vor allen invasiven und operativen Eingriffen, bei denen eine Bluttransfusion in Betracht kommt, im Vorfeld eine Blutgruppenbestimmung und ein Antikörpersuchtest durchgeführt werden muss. (Bundesärztekammer, 2010) Die AB0-Blutgruppenbestimmung muss sowohl über den Nachweis der Erythrozytenmerkmale, als auch über die Serumeigenschaften erbracht werden. Nur der Nachweis von Antigen und Antikörper in korrekter Kombination ist beweisend für das Vorliegen der jeweiligen AB0-Blutgruppe.

Schwierigkeiten bei der Blutgruppenbestimmung ergeben sich bei Individuen, die geringe oder fehlende Titer an Isoagglutininen aufweisen. Dazu gehören Neugeborene, sehr alte Menschen, Patienten mit Zustand nach Cortisonbehandlungen oder nach massiver Röntgenbestrahlung. (Czerwinski, Glameyer, & Schmid)

1.5.2 BLUTTRANSFUSION

In Deutschland werden täglich circa 15.000 Blutspenden benötigt. (Nickolaus, 2010) Die Bluttransfusion hat sich als Ultima-Ratio-Therapie des akuten Blutverlustes oder der Anämie etabliert. Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Bluttransfusion ist die Beachtung der AB0-Blutgruppe um einen lebensbedrohlichen hämolytischen Transfusionszwischenfall zu vermeiden. Die Gabe von inkompatiblen Erythrozyten führt zu einem akut lebensbedrohlichen Syndrom, dessen Symptome von Angst, Flush, Zyanose, Fieber, Rigor, Schmerzen an der Infusionsstelle, dem LWS-Bereich und dem Sternum, Übelkeit bis hin zu Schock, Koagulopathie und Nierenversagen reichen. (Klein & Anstee, 2005, S. 456) Um eine solche Transfusionsre-

aktion zu vermeiden wird im Rahmen einer Blutgruppenbestimmung sowohl die Eigenschaft der Erythrozyten mit Testantikörpern getestet, als auch das Patientenserum mit Testerythrozyten bestimmt. Zusätzlich wird unmittelbar vor der Transfusion ein Bedside-Test am Patienten als nochmalige Bestätigung durchgeführt.

Im Jahr 2010 zählte das Paul Ehrlich Institut 171 bestätigte akute hämolytische Transfusionsreaktionen in Deutschland, vier davon gehen auf Fehltransfusionen, also die Gabe von AB0-inkompatiblen Blutprodukten, zurück. (Funk & Volz-Zang, 2010) Hauptursache für die Transfusion von blutgruppeninkompatiblen Blutprodukten ist nicht die Fehlbestimmung der Blutgruppe, sondern eine Verwechslung von Patient, Blutprobe oder Blutkonserve. (Strobel, 2004, S. 21)

1.5.3 MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

Im Falle einer Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Kind kann es beim Neugeborenen zu einem Morbus haemolyticus neonatorum kommen. Dabei greifen mütterliche Antikörper kindliche Erythrozyten an und verursachen eine extravasale Immunhämolyse. Eine AB0-Inkompatibilität besteht in 20-25% der Schwangerschaften, allerdings führen nur 10% der Fälle zu Symptomen. (Muntau, 2003, S. 14) Dies liegt daran, dass nicht alle Antikörper die Plazenta passieren können, und nur die IgG-Antikörper, nicht jedoch die Isoagglutinine der Gruppe IgM, einen Morbus haemolyticus neonatorum auslösen können. Die Ausprägung der entstehenden Anämie hängt von der Konzentration und Subklasse der Antikörper, der Antigenität der fetalen Erythrozyten, der Phagozytosefähigkeit der kindlichen Makrophagen und der Stärke der fetalen Erythropoese ab. (Salama, 2010, S. 83)

Die gefährlicheren und schwereren Verläufe kommen bei einer Inkompatibilität im Rhesus-System vor. Meist bildet der mütterliche Organismus im Rahmen einer Sensibilisierung in einer vorangehenden Schwangerschaft Rhesus Antikörper vom Typ IgG, die in der nachfolgenden Schwangerschaft die Plazentaschranke überwinden und Erythrozyten eines Rhesus-positiven Kindes hämolysieren. (Muntau, 2003, S. 14)

Im Falle einer AB0-Inkompatibilität kommt es selten zur Anämie, das klinische Hauptsymptom ist der Ikterus. Da sich die AB0-Antigene nicht ausschließlich auf den Erythrozyten befinden, sondern auch auf den meisten anderen Körperzellen, werden mütterliche Immunglobuline von vielen Antigenen neutralisiert und im Zuge dessen die Erythrozyten geschützt.

Dennoch finden sich in der Literatur Fälle von Hydrops fetalis in Folge einer AB0-Inkompatibilität. (McDonnell, Hannam, & Devane, 1998)

Es fällt auf, dass eine höhere Inzidenz und schwerere Verläufe unter Lateinamerikanern und Afrikanern auftreten. Demzufolge ist zu überlegen in diesen Risikogruppen neben der frühen Identifikation von AB0-Inkompatibilitäten auch Screeninguntersuchungen zu Isoagglutininen vorzunehmen, um gefährdete Feten genauer zu überwachen. (McDonnell, Hannam, & Devane, 1998)

1.5.4 TRANSPLANTATION HÄMOTOPOETISCHER STAMMZELLEN

Im Rahmen einer Konsolidierungstherapie bei Leukämie Patienten ist es in ausgewählten Fällen sinnvoll eine Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation durchzuführen. Dabei werden durch Punktion gewonnenes Knochenmark, durch Leukapherese gewonnene periphere hämatopoetische Stammzellen oder in seltenen Fällen Nabelschnurblut transplantiert. Im Vorfeld müssen beim Empfänger im Rahmen der myeloablativen Therapie nahezu alle eigenen blutbildenden Zellen ausgelöscht werden. Die transplantierten Zellen können entweder vom Patienten eigene Zellen sein (autologe Transplantation) oder von einem Spender (allogene Transplantation) stammen. Die Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist eine möglichst hohe Übereinstimmung der Gewebefaktoren. (Renz-Polster & Krautzig, 2011, S. 313)

Für eine möglichst ähnliche HLA-Identität zwischen Empfänger und Spender wird eine AB0-Inkompatibilität in Kauf genommen. Bei 40% der Spender-Empfänger-Konstellationen besteht eine Major- und/oder Minor-Inkompatibilität im AB0-System. Dabei konnten schwere Immunhämolysen beobachtet werden. Einerseits durch passive Übertragung der Antikörper im Rahmen der Transplantation oder durch die Entwicklung von Antikörpern durch das transplantierte Spenderimmunsystem. Als prophylaktische Maßnahme wird bei hohen Isoagglutinititern eine therapeutische Plasmaaustausch-Behandlung des Empfängers durchgeführt. Generell wird empfohlen, sowohl vor der Transplantation als auch nach der Transplantation die Isoagglutinititer zu bestimmen um Komplikationen frühzeitig zu erkennen. (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 2004, S. 56f)

1.5.5 ORGANTRANSPLANTATIONEN

Um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten versucht man Spender und Empfänger bei Organtransplantation bestmöglich aufeinander abzustimmen. Neben dem HLA-Antigensystem ist insbesondere das AB0-System von herausragender Bedeutung. Dies ist dadurch begründet, dass die Antigene nicht nur im Blut sondern in fast allen menschlichen Zellen vorkommen, und die gegen das körperfremde Antigen gerichteten natürlich vorkommenden Isoagglutinine bei Inkompatibilität zu hyperakuten Abstoßungsreaktionen führen können. Dabei handelt es sich um eine durch Isoagglutinine des Empfängers ausgelöste Reaktion, die sich gegen Blutgruppenantigene auf den Zellen des Spendergewebes richtet. Sie kann innerhalb von Minuten bis Stunden zur Abstoßung des Transplantates führen. (Neumann, 2008, S. 187ff)

Es konnte beobachtet werden, dass die Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen mit dem Alter des Empfängers und dem Alter des Organspenders zusammenhängen.

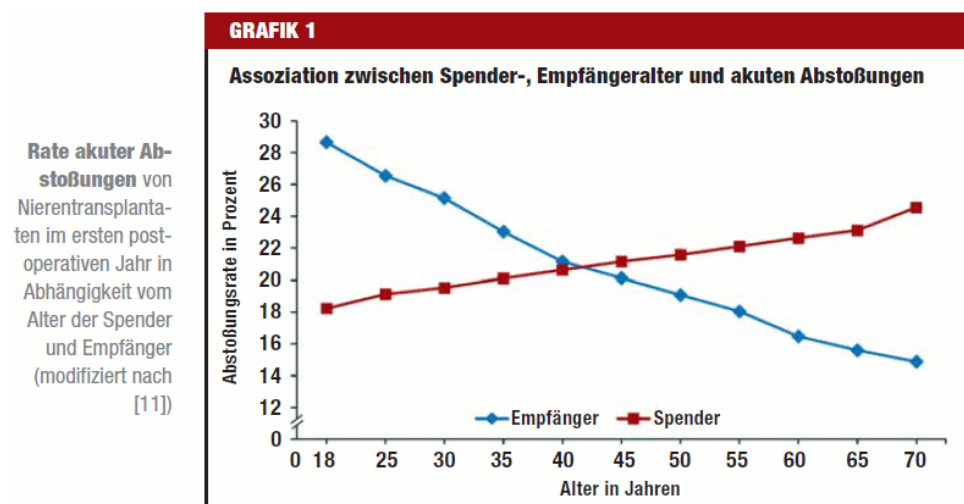


ABBILDUNG AUS ABSTOSSUNGSPROPHYLAXE NACH ORGANTRANSPLANTATION: ALTERSADAPTIERTE IMMUNSUPPRESSION, S. 305 (KRENZIEN, EDTINGER, & TULLIUS, 2014)

Es finden sich bei älteren Empfängern weniger häufig akute Abstoßungsreaktionen als bei jungen Empfängern. Andererseits kommt es bei älteren Spenderorganen zu stärkeren Immunantworten beim Empfänger. (Krenzien, Edtinger, & Tullius, 2014, S. 305)

Da sich Spender-Organe der Blutgruppe 0 als universal einsetzbare Organe eignen und im Gegenzug Empfänger der Blutgruppe 0 ausschließlich Gruppe 0 Organe empfangen können,

hat sich besonders für die Blutgruppe 0 eine lange Warteliste und ein Mangel an Spenderorganen ergeben. Um dieses Problem zu lösen begann man bereits in den 1970er Jahren damit Nieren auch blutgruppeninkompatibel zu transplantieren. So begann 1974 eine Studie in Göteborg in der Nieren von A2-Spendern Empfängern der Blutgruppe 0 implantiert wurden. (Rydberg, 2001, S. 329) Dabei zeigte sich, dass niedrige initiale Isoagglutinititer der Empfänger direkt mit dem Erfolg der Transplantation korrelierten. Alexandre et al. veröffentlichte die erste größere Studie 1982 zur AB0-inkompatiblen Nierentransplantation mit entsprechender präoperativer Isoagglutininreduktion. Das Protokoll beinhaltete Plasmapherese, Splenektomie, Spender-Thrombozytentransfusion, Antilymphozytenglobulin und dreifache Immunsuppression mit Kortikosteroiden, Azathioprin und Cyclosporin. Die positiven Ergebnisse von über 75% Einjahresüberleben des Organs motivierten Transplantationszentren weltweit mit ähnlichen Protokollen blutgruppeninkompatible Nierentransplantationen durchzuführen. (Genberg, Kumlien, Wennberg, & Tyden, 2010, S. 232)

Heute ist die AB0-inkompatible Nierentransplantation der AB0-kompatiblen Lebendspende gleichwertig. (Genberg, Kumlien, Wennberg, & Tyden, 2010, S. 231) Schätzungen gehen davon aus, dass durch dieses Vorgehen 20% mehr Patienten transplantiert werden können. (Guthoff, Wernet, Steurer, & Heyne, 2009) Ausschlaggebend für den Erfolg ist neben der Menge der Antigene auf dem Spenderorgan auch die Höhe der Isoagglutinititer im Serum des Empfängers. Seit 2001 ist in Europa ein Protokoll nach Tyden et al. in Verwendung, welches mittels immunsuppressiver Medikamente und Immunadsorption die Isoagglutinititer dezimiert. (Mathis, 2010, S. 308f)

Neben Nieren- werden auch Lebertransplantationen AB0-inkompatibel durchgeführt, deren Ergebnisse allerdings hinter den Ergebnissen der AB0-kompatiblen Transplantationen zurück stehen. Besonders bei Kindern konnten langfristige Erfolge im Bereich der blutgruppeninkompatiblen Herztransplantation verbucht werden. (Storry & Olsson, 2009, S. 54)

1.6 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Wie die oben angeführten Beispiele demonstrieren, ist nicht mehr nur die qualitative Feststellung der Isoagglutinine von klinischer Relevanz, sondern auch deren quantitatives Vorkommen bzw. ihre Wirksamkeit.

Die Angaben bezüglich der Titerhöhe in der Literatur sind stark schwankend. In Studien konnten zeitliche Schwankungen bei Individuen nachgewiesen werden. Fischer erkannte Titeränderungen in Abhängigkeit von der Menstruation (zitiert nach (Bühler, 1935)), Harper und Byron Schwankungen abhängig von der Ernährungsweise (zitiert nach (Snyder, 1924)) oder Ascoli Marini, Scheider und Mino Schwankungen bei Krankheiten (zitiert nach (Bühler, 1935)). Bühler publizierte 1935 Untersuchungen zu Isoagglutinintitern bei Zwillingspaaren, wonach er genetische Zusammenhänge für die Titerhöhe vermutete (Bühler, 1935). 1946 führte Savolainen Untersuchungen zu Unterschieden der Isoagglutinintitern innerhalb verschiedener Bevölkerungen durch (Seppälä, 1969, S. 157). In der jüngeren Literatur beschreibt Mollison die große Variabilität der Isoagglutinintiter und nimmt eine logarithmische Verteilung an. Er erkennt Abhängigkeiten der Titerhöhe von der Subgruppe der Blutgruppe, von der Nachweismethode oder der Inkubationszeit. Zudem beschreibt er eine größere Spanne für Anti-A (Normwert 8-2048) als für Anti-B Antikörper-Werte (8-256). (Klein & Anstee, 2005, S. 122) Anders als Bühler schlussfolgert er, bezugnehmend auf eine Publikation von Redman (Redman, Malde, & Contreras, 1990), dass die Höhe der Titer möglicherweise stärker von Umweltfaktoren als von genetischen und ethnischen Komponenten bestimmt wird.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lässt sich in vier Abschnitte gliedern:

1.6.1 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN DEN BLUTGRUPPEN

Die verschiedenen Blutgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Art der Oberflächenantigene aber auch hinsichtlich der Stärke ihrer Antigen-Ausprägung. Innerhalb der korrespondierenden Antikörper lassen sich entsprechende Titterschwankungen feststellen. In vorliegender Arbeit sollen die Titerhöhen innerhalb der unterschiedlichen Blutgruppen untersucht werden. Es werden folgende Hypothesen geprüft:

1. Die Blutgruppe 0 hat höhere Isoagglutinintiter als A1 und A2.

2. Die Blutgruppe 0 hat höhere Isoagglutinititer als B.
3. Innerhalb der Gruppe 0 gibt es höhere Anti-A1 Titer als Anti-B Titer.
4. Die Blutgruppe A2 hat höhere Isoagglutinititer als die Blutgruppe A1.
5. Die Blutgruppe A1 hat höhere Isoagglutinititer als die Blutgruppe B.

1.6.2 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN MÄNNLICH UND WEIBLICH

Betrachtet man die Prävalenz von bestimmten Krankheiten, lassen sich häufig geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. So ist das Auftreten von Autoimmunkrankheiten bei Frauen fast doppelt so häufig wie bei Männern. Gleichzeitig lässt sich beobachten, dass Frauen weniger infektanfällig sind als Männer. (Rink, Kruse, & Haase, Immunologie für Einsteiger, 2012, S. 248) Es ist anzunehmen, dass auf Grund von geschlechtsspezifischen Faktoren Unterschiede im Immunsystem existieren, die auch zu Unterschieden in der Titerhöhe der Isoagglutinine bei Männern und Frauen führen.

Für die Sexualhormone Östrogen, Androgen und Progesteron konnten Steroidrezeptoren auf dem Thymusgewebe nachgewiesen werden. (Utsuyama & Hirokawa, 1989, S. 175)

Im Mausmodell konnte die physiologische Thymusinvolution, die Rückbildung des Thymusgewebes mit fortschreitendem Alter, durch die Kastration aufgehalten werden. (Utsuyama & Hirokawa, 1989, S. 175) Ebenso unterliegen T-Zellen dem Einfluss der Geschlechtshormone. In Versuchen an Tfm (testicular feminized)-mutierten Mäusen, die kein Testosteron produzieren können, zeigte sich, dass deren T-Zellen stärker auf Antigene reagierten als die von normalen männlichen Mäusen. Nach einer Östrogen Behandlung der Tfm-Mäuse fiel deren T-Zell-Reaktion noch stärker und höher aus. (Weinstein, Ran, & Segal, 1984, S. 659)

Untersuchungen beim Menschen konnten ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede aufzeigen. Bei den für die Zellinteraktion wichtigen Zytokine konnte mittels Flow-Zytometrie bei Männern eine geringere Produktion von IL-2 durch Lymphozyten nachgewiesen werden als bei Frauen der gleichen Altersgruppe. Zudem konnte bei Männern eine geringere Anzahl an T-Lymphozyten gefunden werden, wobei das Verhältnis innerhalb der Population zwischen zytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen bei Männern und Frauen gleich war. (Bouman, Heineman, & Faas, 2005, S. 23)

Nicht unbeachtet sollen auch die Unterschiede in der Immunantwort von Frauen abhängig von ihrem hormonellen Zyklus bleiben. Einhergehend mit erhöhten Östrogen- und Progesteronspiegeln während der Schwangerschaft konnten verminderte Aktivitäten von Autoimmunkrankheiten beobachtet werden. Für Multiple Sklerose und Rheumatoide Arthritis konnte eine geringere Aktivität der Krankheit in der Schwangerschaft festgestellt werden, besonders im dritten Trimenon, welches mit hohen Östrogen und Progesteron Konzentrationen einhergeht. Durch das während der Schwangerschaft vorherrschende hormonelle Milieu sollen TH2-vermittelte Immunantworten begünstigt und die TH1 gesteuerten Reaktionen bei Rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose behindert werden. (Whitacre, 2001, S. 778)

Die aufgeführten Erkenntnisse über Besonderheiten der Immunantwort lassen auf unterschiedlich hohe Isoagglutinititer zwischen Männern und Frauen schließen.

1.6.3 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININE ZWISCHEN GESUNDEN BLUTSPENDERN UND EINEM DURCHSCHNITTlichen KRANKENKOLLEKTIV

Da die Antikörperproduktion Ausdruck eines komplexen Zusammenspiels der verschiedenen Komponenten des Immunsystems ist, ist zu erwarten, dass Zustände, die mit einer Belastung der körperlichen Abwehr einhergehen sich auch auf die Titerhöhe der Isoagglutinine auswirken. Krankheiten wie Hypo- oder Agammaglobulinämien und Leukämien gehen mit fehlenden Isoagglutininen einher. (Gathof & Gathof, 1969, S. 24) Fragestellung vorliegender Arbeit ist, ob sich in einem gemischten chirurgischen Krankenkollektiv, ohne primär oder sekundär immunsupprimierten Patienten, niedrigere Isoagglutinititer nachweisen lassen als in der Gruppe der Gesunden.

1.6.4 UNTERSCHIEDE JUNGE VS. ÄLTERE MENSCHEN

Die mit dem Alter einhergehenden Veränderungen im Immunsystem, die sogenannte Immunoseneszenz, lassen veränderte Antikörpertiter und veränderte Isoagglutinititer mit steigendem Alter vermuten. Die Unterschiede im Immunsystem lassen sich in folgenden Bereichen finden:

ALTERSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLEN

Hämatopoetische Stammzellen müssen sowohl durch ständige Replikation als auch durch Differenzierung zur jeweiligen Zellreihe den Bedarf an neuen Blutzellen gewährleisten. Im

Mausmodell konnte gezeigt werden, dass das proliferative Potential der hämatopoetischen Stammzellen von älteren Mäusen geringer ist als jenes von jüngeren Mäusen. (Linton & Dorshkind, 2004) Äußere Faktoren wie UV-Strahlung, ionisierende Hintergrundstrahlung, chemische Mutagene oder virale Infektionen sind beeinflussende Faktoren, die sich auf die DNA der Zellen auswirken. Diesen stellt der Organismus Reparatursysteme entgegen, die die schädigenden Einflüsse begrenzen sollen. Man geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter die Reparaturfähigkeit der Zellen abnimmt und damit die DNA-Schädigung zunimmt. Eine weitere Theorie der Zellalterung befasst sich mit dem oxidativen Stress. Im Tiermodell hat sich ein reduzierter Glukosemetabolismus positiv auf die Lebensdauer ausgewirkt. Man vermutet, dass ein verringerter Stoffwechsel zu einer Reduktion an toxisch wirkenden Formen des Sauerstoffs führt. (Schöler, 2003, S. 537) Schließlich hat die Zellteilung an sich einen limitierenden Einfluss auf die DNA. Mit zunehmendem Alter werden die Telomere kürzer. Dabei handelt es sich um DNA-Abschnitte am Ende eines jeden Chromosoms, die bei jeder Zellteilung um einen definierten Abschnitt verkürzt werden. Es gehen kleine Abschnitte des Chromosoms verloren. Die Telomerase, ein Enzym des Zellkerns, versucht die Telomere wieder herzustellen, allerdings kann sie den Verlust nicht vollständig kompensieren. (Haas & Kronenwett, 2005, S. 42f) Die Verkürzung der Chromosomen durch Zellteilung stellt einen natürlichen Alterungsprozess dar, der die Anzahl der möglichen Zellteilungen limitiert.

ALTERSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN DER T-LYMPHOZYTEN

Mit zunehmendem Alter reduziert sich die Anzahl der T-Lymphozyten (Rink & Ibs, Das Immunsystem im Alter, 2001, S. 482) und erreicht in der 6. Lebensdekade nur 70% der Menge eines jungen Erwachsenen. (Marguerite, 1979, S. 41) Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter weniger T-Zellen produziert werden und auch weniger T-Zellen zu den sekundär lymphatischen Organen transportiert werden. (Linton & Dorshkind, 2004, S. 136) Darüber hinaus konnte nicht nur eine reduzierte Anzahl an naiven T-Zellen nachgewiesen werden, sondern auch eine verminderte Bandbreite der Antigenpezifität und eine geringere Funktionalität als in T-Zellen von jüngeren Individuen. (Woodland & Blackman, 2006, S. 303)

ALTERSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN DER B-LYMPHOZYTEN

Es konnte gezeigt werden, dass die Zahl der im Blut zirkulierender B-Lymphozyten im Alter abnimmt. (Rink & Ibs, Das Immunsystem im Alter, 2001, S. 483) Die Entwicklung der B-Zellen verläuft von der hämatopoetischen Stammzelle, über die Pro-B-Zelle, die Prä-B-Zelle

zur reifen B-Zelle. Die Ursache für die geringere Anzahl der B-Lymphozyten im Alter konnte im Tiermodell darin gefunden werden, dass ältere Mäuse eine geringere Menge an Pro-B Zellen haben und damit die Synthese der B-Zellen mit zunehmendem Alter sinkt. (Linton & Dorshkind, 2004, S. 134) Während ihre Produktion im Knochenmark reduziert ist, nimmt die Lebensdauer der ausgereiften B-Zellen allerdings zu, was zu einer geringeren Vielfalt an Antikörpern führt. Es stehen weniger B-Lymphozyten mit einem geringeren Repertoire an Antikörperspezifität zur Verfügung. (Rink & Ibs, Das Immunsystem im Alter, 2001, S. 483)

Die beschriebenen Veränderungen beeinflussen das menschliche Immunsystem und resultieren in einer veränderten Immunantwort im Alter. Die zu prüfende Hypothese vorliegender Arbeit ist, ob ältere Menschen geringere Isoagglutinititer aufweisen als jüngere Menschen.

1.6.5 HYPOTHESEN UND PARALLELUNTERSUCHUNG

Die vorliegende Arbeit und die korrespondierende Dissertationsarbeit von Andrea Hennig mit dem Titel "Nachweismethoden und Normwerte für Isoagglutinine beim Menschen" untersuchen den Nachweis und das Auftreten der Isoagglutinititer beim Menschen. Bisher gibt es wenige Daten zu den Hintergründen der allgemein beobachteten Unterschiede in den Titerhöhen. Die durchgeführten Untersuchungen befassen sich einerseits mit der Nachweismethode und der Etablierung von Normwerten und andererseits mit der Identifikation von Einflussfaktoren auf die Ausprägung der Isoagglutinititer. Grundlage für die vorliegende Arbeit sowie die korrespondierende Arbeit von Andrea Hennig ist die Untersuchung von 449 Blutproben hinsichtlich folgender Hypothesen:

METHODENVERGLEICH

Hypothese: Die Gelkarte weist Isoagglutinine sensitiver nach als der Röhrchentest. Die Gelkartentiter sind höher als die Röhrchentiter.

VERGLEICH DER BLUTGRUPPEN

Hypothese 1: Die Blutgruppe 0 weist höhere Anti-B Titer auf als die Blutgruppe A1 sowie höhere Anti-B Titer als die Blutgruppe A2.

Hypothese 2: Blutgruppe 0 weist höhere Anti-A1- und Anti-A2 Titer auf als Blutgruppe B.

Hypothese 3: Innerhalb der Blutgruppe 0 sind die Anti-A1 Titer höher als die Anti-B Titer.

Hypothese 4: Die Blutgruppe A2 weist höhere Anti-B Titer auf als die Blutgruppe A1.

Hypothese 5: Der Anti-B Titer der Blutgruppe A1 ist höher als der Anti-A1 Titer der Blutgruppe B.

VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH

Hypothese 6: Frauen haben höhere Isoagglutinititer als Männer.

VERGLEICH GESUND VS. KRANK

Hypothese 7: Gesunde haben höhere Isoagglutinititer als Kranke.

VERGLEICH JUNG VS. ALT

Hypothese 8: Junge haben höhere Isoagglutinititer als Alte.

Vorliegende Arbeit untersucht den Vergleich der Blutgruppen, geschlechtsspezifische Unterschiede, Unterschiede im Gesunden und Kranken-Kollektiv und die altersabhängigen Unterschiede.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchungen der Isoagglutinititer bilden die Grundlage für zwei Dissertationen. Anna Oßwald und Andrea Hennig geb. Weingandt führten gemeinsam die praktischen Untersuchungen und Auswertungen der Ergebnisse durch und arbeiteten verschiedene Fragestellungen heraus, die als eigenständige Dissertationen unter den Titeln „Unterschiede in den Isoagglutinititern in Abhängigkeit von Blutgruppe, Alter, Geschlecht und Immunstatus“ (diese Arbeit) und „Nachweismethoden und Normwerte für Isoagglutinine beim Menschen“ veröffentlicht werden.

Von April bis August 2011 wurden insgesamt 449 Blutproben von Blutspendern und Patienten des Klinikums Großhadern untersucht. Dabei standen die Räumlichkeiten und Geräte des Labors der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie im Klinikum Großhadern zur Verfügung.

2.1 UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die für die Untersuchungen verwendeten Materialien waren labortypische Geräte, Substanzen und Untersuchungsmaterialien, die im Folgenden detailliert beschrieben werden.

2.1.1 BLUTPROBEN

Für den Nachweis der Isoagglutinine im Blut wurden Proben von Blutspendern untersucht, die in der Klinik für Transfusionsmedizin regelmäßig Blut spenden, sowie Proben von Patienten, für die Blutprodukte in der Blutbank bestellt wurden.

Die Titerbestimmung wurde an pseudonymisierten Untersuchungsproben ohne Rückschlussmöglichkeit auf die konkrete Person durchgeführt. Das Material hierfür stammte aus den gesetzlichen vorgeschriebenen Rückstellproben für immunhämatologische Untersuchungen. Somit konnte ohne nochmalige Blutentnahme, ohne erhöhtes Probenahmenvolumen und ohne Gefährdung der durch die Rückstellproben verfolgten Zwecke eine retrospektive Untersuchung der Blutproben durchgeführt werden. Bekannt waren den Doktorandinnen eine pseudonymisierte Untersuchungsnummer, Blutgruppe, Geschlecht und Geburtsjahr, sowie die Zugehörigkeit der Probe zur Gruppe der Patienten oder der Spender.

Der Materialbedarf lag bei 1,5ml Blutplasma. Durch die Untersuchungen wurde die notwendige Routinediagnostik des Kliniklabors nicht behindert oder erschwert. Alle Blutproben wurden als EDTA-Blut abgenommen und bis zur Untersuchung für mindestens 24 Stunden in einem Kühlschrank bei 4°C gelagert. Das Plasma wurde bei bereits sedimentierten Erythrozyten direkt abpipettiert; war dies nicht der Fall, wurde die Blutprobe 3min bei 3000rpm zentrifugiert.

Für jede Blutprobe wurden pseudonymisiert die Blutgruppe, Geschlecht, Alter und Zuordnung Patient/Spender zur Verfügung gestellt. So konnten die jeweiligen Blutproben eindeutig den unterschiedlichen Kollektiven (die Gruppe der Gesunden versus die Gruppe der Patienten, alt – geboren bis 1936 – versus jung – geboren nach 1936 – und männlich versus weiblich) zugeordnet werden.

Nicht in die pseudonymisierte Datenübermittlung aufgenommen wurden Blutproben mit irregulären erythrozytären Antikörpern wie Kälteantikörper, sowie Blutproben von Patienten aus der Hämatologie und Onkologie.

2.1.1.1 SPENDERBLUT

Das Klinikum Großhadern hat ein Kollektiv von ca. 300 frequenten Blutspendern, die regelmäßig alle 4 Wochen zum Blutspenden für Thrombozytapheresekonzentrate in die Abteilung für Transfusionsmedizin kommen. Als Grundvoraussetzung müssen die Spender zwischen 18 und 68 Jahre alt sein und sich in guter gesundheitlicher Verfassung befinden. Um ein hohes Maß an Sicherheit gewährleisten zu können, müssen die Blutspender darüber hinaus weitere Kriterien erfüllen. So werden sie nach einem Auslandsaufenthalt in einem Malariagebiet zeitweise vom Spenden ausgeschlossen, sowie nach kürzlich durchgeführten Operationen. Dauerhafter Ausschluss erfolgt bei Infektionserkrankungen wie Hepatitis oder HIV, sowie Krebserkrankungen. (Bücherl, 2012) Daher wird angenommen, dass Blutspender eine repräsentative Gruppe an gesunden Menschen unserer Population darstellen. Dieses Kollektiv wird daher als „Gesunde“ bezeichnet.

2.1.1.2 PATIENTENBLUT

Das zweite Kollektiv der Plasmaproben stammt von Blutproben, welche zur Routinebestimmung bei der Bestellung von Blutprodukten für Patienten in der Transfusionsmedizin eingin-

gen. Es wurden primär chirurgische Patienten ausgewählt, um iatrogene Verfälschungen der Ergebnisse durch Chemotherapie oder Immunsuppression zu vermeiden. In dieser Gruppe finden sich demzufolge kranke Menschen, die sich zur Behandlung im Klinikum Großhadern befinden. Dieses Kollektiv wird daher als „Kranke“ bezeichnet.

2.1.2 LABORMATERIALIEN

Für die Versuche wurden diverse labortypische Testsubstanzen verwendet.

2.1.2.1 TESTERYTHROZYTEN

Um eine Agglutination der verschiedenen Antikörper zu provozieren, müssen den Plasmaproben Erythrozyten zugefügt werden, deren Antigenmuster bezüglich der Blutgruppen bekannt ist. Hierbei handelt es sich um DiaMed-ID Testerythrozyten (Bio-Rad Laboratories, DiaMed GmbH, Cressier, Schweiz) für das ID-Micro Typing System (Bio-Rad Laboratories, DiaMed GmbH, Cressier, Schweiz) der Blutgruppen A1, A2, B und 0. Diese Testerythrozyten sind menschlichen Ursprungs, in einer Suspension von 0,8% gepuffert und sind immer eine Mischung aus verschiedenen Spendern, um eine standardisierte AB0-Antigendichte zu erzeugen. Als Konservierungsmittel enthalten sie Trimethoprim und Sulfamethoxazol. (DiaMed AG, 2015) Sie wurden unter standardisierten Bedingungen vorbereitet. Dafür wurden sie vorsichtig aufgeschwemmt, auf Raumtemperatur gebracht und dreimalig mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen und jeweils anschließend 3 Minuten bei 3000rpm zentrifugiert. Anschließend wurde das Erythrozytensediment mit ID CellStab (DiaMed AG, Cressier sur Morat, Schweiz), einem Glycin-Kochsalzpuffer, der mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol versetzt ist, verdünnt. Die entstandene 3-5% Erythrozytensuspension wurde in gekennzeichnete Fläschchen gefüllt und im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

2.1.2.2 DILUENT

Beim verwendeten ID-Diluent 2 (Bio-Rad Laboratories, DiaMed GmbH, Cressier, Schweiz) handelt es sich um eine modifizierte LISS (Low ionic Strength Solution), die die Assoziationsrate von Antikörpern erhöht, so dass eine stärkere Antigen-Antikörperreaktion ermöglicht

wird. Als Konservierungsmittel enthält ID-Diluent 2 die Antibiotika Trimethoprim und Sulfamethoxazol.

2.1.2.3 LISS

Zur Verminderung der Ionenstärke und Verstärkung der Antigen-Antikörper-Reaktion wurde eine Low-ionic-strength-Solution als Additiv zum Inkubationsmedium zugegeben. Es handelt sich um das Produkt MLB 2 der Firma Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland). Dies ermöglicht den Nachweis der inkompletten Antikörper im Reagenzglas.

2.1.2.4 COOMBSSERUM

Anti-Human Globulin Mono-Type® Grün (Coombsserum, Medion Diagnostics AG, Düringen, Schweiz) wird aus dem Serum immunisierter Kaninchen gewonnen bzw. stammt von einer Maushybridoma-Zell-Linie und dient dazu, In-vivo- oder In-vitro-Beladungen mit Immunglobulinen und/oder Komplementanteilen sichtbar zu machen. Dieses polyspezifische Coombsserum wird aus Anti-IgG vom Kaninchen sowie aus monoklonalem Anti-C3b und monoklonalem Anti-C3d von der Maus hergestellt. Es wird für direkte und indirekte Coombstests eingesetzt. Die grün eingefärbte Version eignet sich besonders gut, weil dadurch eine visuelle Kontrolle der Reagenzzugabe gewährleistet ist.

2.1.2.5 NEUTR-AB® II

Bei Neutr-AB® II (Medion Diagnostics AG, Düringen, Schweiz) handelt es sich um wasserlösliche A- und B-Antigene, extrahiert aus Schweine- und Pferdemagenschleimhäuten mit zugesetzten Konservierungsmitteln. Diese tierischen A- und B-Antigene des Neutr-AB® II fangen die im Serum vorhandenen IgM-Antikörper ab. Wenn dennoch eine Agglutination stattfindet, handelt es sich um eine Reaktion der inkompletten IgG-Antikörper, denen durch LISS und das Coombsserum die Reaktion mit den Testerythrozyten ermöglicht wird. (Medion Diagnostics AG, 2006)

2.1.3 GELKARTEN

Als neue Festphasenassays standen die ID-Gelkarten der Firma Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland) zur Verfügung.

2.1.3.1 NaCl GELKARTEN

Es wurden NaCl-Gelkarten vom Typ ID-Card „NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins“ der Firma Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland) mit 6 Mikroröhrchen und neutraler Gelsuspension verwendet. Als Konservierungsmittel wird <0,1% NaN₃ verwendet.

2.1.3.2 IGG-COOMBS-GELKARTEN

Es wurden Gelkarten vom Typ „Anti IgG rabbit“ der Firma Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland) verwendet. Diese bestehen aus 6 Mikrotrichtern mit Anti-Humanglobulin Anti-IgG, das aus dem Serum immunisierter Kaninchen gewonnen wird.

2.1.4 LABORGERÄTE

Für die Untersuchungen wurden labortypische Geräte verwendet, die im Folgenden aufgeführt werden. Es handelt sich um Geräte des klinikeigenen Labors der Blutbank Großhadern.

Die verwendeten Pipetten sind:

Eppendorf Reference Pipette 100µl und 1000µl (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)

ID Pipetor MP1 für 10µl / 25µl / 50µl (Diamed Israel Ltd., Yokneam, Israel)

Thermo Scientific (Diamed Israel Ltd., Yokneam, Israel)

Für die Durchführung der Versuche wurden verschiedene Zentrifugen eingesetzt. Es handelt sich im Einzelnen um:

Tischzentrifuge Sigma 2-5 (DJB Labcare Ltd., Buckinghamshire, UK)

Waschzentrifuge DiaCent-CW (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland)

Kartenzentrifuge ID Zentrifuge 24S (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland)

Als Inkubator wurde ein ID Incubator 37 S1 (Diamed Israel Ltd., Yokneam, Israel) verwendet.

2.2 DIE METHODIK

Der Nachweis der Isoagglutinine erfolgte mittels vier verschiedener Methoden, nämlich dem (1) NaCl-Röhrchen-Nachweis, dem Nachweis in (2) NaCl- und (3) IgG-Coombs-Gelkarten und in (4) Neutr-AB® II-Röhrchen. Diese Methoden werden im Folgenden im Detail beschrieben. Die Methoden wurden direkt nacheinander durchgeführt und anschließend ausgewertet. Die Grundlage jeder Methode war eine Titerreihe, bei der das Blutplasma in einer zehnstufigen geometrischen Titerreihe (1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512) verdünnt wurde, mit dem Ziel einer semi-quantitativen Unterscheidung der Blutproben hinsichtlich ihres Antikörpergehalts. Untersucht wurde, in welcher Verdünnung und damit bei welcher Titerstufe noch eine Antigen-Antikörper-Reaktion abzulesen war. Zu beachten ist, dass kein linearer Abstand zwischen den einzelnen Titerstufen vorliegt, sondern es sich um eine logarithmische Reihe 2^n handelt.

2.2.1 DER NaCl RÖHRCHEN NACHWEIS

Zum Erstellen der Titerreihe wurden zuerst die benötigten 10 Röhrchen bereitgestellt und beschriftet. Zusätzlich wurden als Negativkontrollen zu Beginn jeder Titerreihe ein Röhrchen mit NaCl und Plasma der Blutgruppe AB, sowie ein Röhrchen mit NaCl und den Testerythrozyten angelegt, um eine eventuelle Autoagglutination auszuschließen. In jedes Röhrchen, mit Ausnahme des ersten, wurden 300µl PBS vorgelegt. In das erste Röhrchen wurden 600µl Plasma aus der Blutprobe pipettiert.

Anschließend wurde aus Röhrchen 1 300µl entnommen und in Röhrchen 2 pipettiert. Durch 3-maliges Ansaugen und Abgeben mit der Pipette wurde jeweils gemischt, bevor wieder 300µl entnommen und in das folgende Röhrchen abgegeben wurden. Die Verdünnung wurde also fortlaufend jeweils um die Hälfte verstärkt und das Resultat war eine Titerreihe 1:1 bis 1:512. In einem zusätzlichen Röhrchen wurden die 300µl aus Röhrchen 10 aufgehoben, um

bei extrem hoch ausfallenden Reaktionen die Titerreihe zu erweitern. Die schematische Darstellung dieses Ablaufes findet sich in folgender Tabelle:

Röhrchen	Neg. Ko 1	Neg. Ko 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Titer			1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
PBS	300µl	300µl	0	300µl	300µl	300µl	300µl	300µl	300µl	300µl	300µl	300µl
Plasma	300µl AB-Plasma	50µl Test-Erys	600µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl	→ 300µl

SCHEMA ZUR HERSTELLUNG DER TITERREIHE

Je nach Blutgruppe wurden nun 10 Röhrchen pro zu untersuchendem Antikörper beschriftet: für die Blutgruppen A₁ und A₂ jeweils eine Reihe mit der Aufschrift „Testerythrozyt B“ und für die Blutgruppe B zwei Reihen, eine Reihe mit „Testerythrozyt A₁“ und eine Reihe mit „Testerythrozyt A₂“. Für Blutgruppe 0 wurden 3 Reihen vorbereitet, nämlich für Testerythrozyt A₁, A₂ und B. Jede Reihe wurde mit 50µl der jeweiligen Testerythrozytensuspension befüllt. Anschließend wurden 100µl der Titerreihe (Röhrchen 1-10) entnommen und zu der Erythrozytensuspension, entsprechend der Titerstufe, zugefügt.

Die Verdünnungen wurden anschließend bei Raumtemperatur 60 Minuten inkubiert und nach Zentrifugation in der Tischzentrifuge Sigma bei 1500 rpm für 30 Sekunden über dem Lichtkasten ausgewertet. Die Auswertung ist unter 2.2.4 detailliert beschrieben.

2.2.2 GELKARTEN-NACHWEIS

Im Unterschied zum Röhrchentest wird in den NaCl-Karten und IgG-Coombs-Kartentests die Reaktion nicht in Röhrchen, sondern in speziellen Gelkarten bestehend aus 6 Mikrosäulen durchgeführt. Erythrozyten, die nicht agglutinieren, sedimentieren auf den Boden der Karte. Agglutinierte Erythrozyten hingegen werden von dem Gel aufgehalten und zeigen sich als roter Streifen. Die beiden Tests unterscheiden sich in unterschiedlichen Verstärkermidien, welche sich in dem Gel befinden. (Lapierre, et al., The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions, 1990) (Schönhage, 2005)

Zu Beginn der Untersuchung wurde auch bei diesen Tests eine Stammtiterreihe in beschrifteten Röhrchen (1-10) angesetzt. Anstelle der Kochsalzlösung wurde für diese Methoden ID-

Diluent2 verwendet. Für die Verdünnungsreihe der beiden Kartentiter wurde in 9 von 10 Röhrchen 300µl ID-Diluent2 vorgelegt, im ersten Röhrchen befanden sich 600µl reines Plasma. Nun wurden jeweils 300µl aus dem ersten Röhrchen in das zweite Röhrchen pipettiert und eine zehnstufige Verdünnungsreihe hergestellt.



ABBILDUNG: GELKARTE ZUM NACHWEIS VON IGA AUF ERYTHROZYTEN (LINKS), GELMATRIX MIT AGGLUTINATEN (RECHTS) NACH SCHOENHAGE (SCHÖNHAGE, 2005)

2.2.2.1 NaCl GELKARTE

Die Mikrosäulen der NaCl-Gelkarte sind mit Dextrangel gefüllt. Jede Karte hat 6 Säulen mit einer trichterförmigen Öffnung. Pro nachzuweisendem Antikörper wurden 2 Karten beschriftet und die Titer aus den Röhrchen entsprechend pipettiert. Dabei wurden je 25µl 3-5% Testerythrozytensuspension und 25µl des vorbereiteten Diluent2-Serum-Gemisches der jeweiligen Titerstufe (1-10) in den nach oben erweiterten Bereich des Mikroröhrchens pipettiert. Nach Inkubation für 15 Minuten bei Raumtemperatur und Zentrifugation in der Kartenzentrifuge (ID-Zentrifuge 24S) für 10 Minuten wurden die Karten über dem Lichtkasten ausgewertet und die Ergebnisse dokumentiert.

2.2.2.2 IGG COOMBS KARTE

Zum Nachweis inkompletter Antikörper befindet sich in den Säulen der IgG-Coombs-Karte neben dem Verstärker LISS auch ein Antihumanglobulinserum. Ausgangsmaterial dieses Tests ist die gleiche Titerreihe, die bereits für die NaCl-Gelkarten benutzt wurde. Auch hier sind pro nachzuweisendem Antikörper zwei Karten notwendig. In die beschrifteten Karten

wurden entsprechend den Titerstufen je 25µl 3-5% Testerythrozytensuspension und 25µl des vorbereiteten Diluent2-Serum-Gemisches gegeben. Anschließend wurden die Karten 15 Minuten bei 37°C inkubiert (ID-Incubator 37 S I) und danach 10 Minuten in der Kartenzentrifuge (ID-Zentrifuge 24S) zentrifugiert. Die Ergebnisse wurden sofort über dem Lichtkasten ausgewertet und dokumentiert.

2.2.3 NACHWEIS IM NEUTR-AB® II-RÖHRCHEN

Der Neutr-AB® II-Röhrchentiter dient der Aufdeckung von nicht-neutralisierbaren inkompletten IgG-Antikörpern. Bei diesem Röhrchentest werden die Supplementphase und die Coombsphase miteinander verbunden und Agglutinationen inkompletter Antikörper sichtbar gemacht. Neutr-AB® II enthält wasserlösliche A- und B-Antigene, extrahiert aus Schweine- und Pferdemagenschleimhäuten.

Für den Neutr-AB® II Titer wurden 300µl Plasma benötigt. Diese wurden mit 300µl Neutr-AB® II gemischt und für 60min bei 4°C inkubiert. Anschließend wurde eine Titerreihe in 9 Röhrchen angesetzt, wobei das NaCl durch Liss (low ionic strenght solution) ersetzt wurde. Zu beachten ist, dass bereits das erste Röhrchen eine Verdünnung 1:2 enthielt, da es sich um die Neutr-AB® II-Plasma-Mischung handelte. 100µl des vorbereiteten Neutr-AB® II-Serum-Gemisches der jeweiligen Titerstufe (2-10) wurden mit 50µl 3-5% Testerythrozytensuspension in beschrifteten Glasröhrchen gemischt und 15 bis 30 Minuten bei 37°C inkubiert.

Die Röhrchen wurden anschließend in der Waschzentrifuge (DiaCent-CW) gewaschen, mit Anti-Human Globulin Mono-Type® Grün (Coombsserum) gemischt, nochmals zentrifugiert und danach über dem Lichtkasten ausgewertet.

2.2.4 AUSWERTUNGSBOGEN

Die Ergebnisse wurden im Anschluss an die Testreihen in einem Auswertungsbogen erfasst. Die unterschiedlichen Agglutinationen wurden bei positivem Ergebnis als Werte von 1 bis 4 (schwache bis starke Agglutination) festgehalten. In folgender Abbildung ist dargestellt, nach welchen Kriterien die Gelkarten in vier unterschiedliche Agglutinationsstufen eingeteilt wurden.

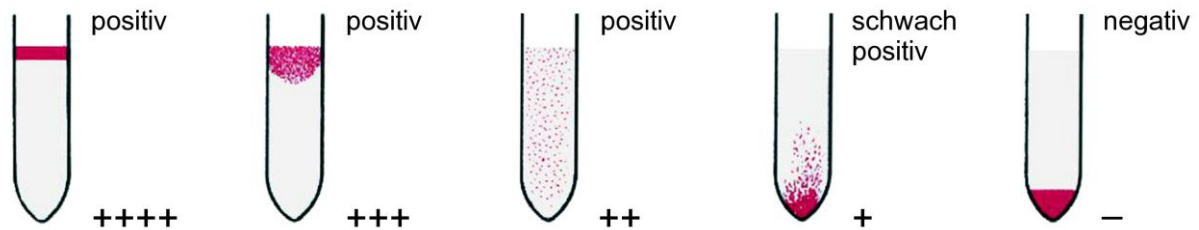


ABBILDUNG. AUSWERTUNG DER GELKARTEN NACH YVES LAPIERRE (LAPIERRE, ET AL., THE GEL TEST: A NEW WAY TO DETECT RED CELL ANTIGEN-ANTIBODY REACTIONS, 1990)

Als Endtiter wurde der letzte noch nachweisbare Titer in der höchsten Verdünnungsstufe bezeichnet. Als Titerabfall wurde die Titerstufe, bei der die Agglutination von Stufe 3 auf Stufe 2 abfällt, dokumentiert. Als dritter Wert wurde der Titterscore festgehalten. Er berechnet sich als Summe der Produkte von Titerstufe (1 bis n) und Stärke der Agglutination (0, 1, 2, 3, 4) für alle angesetzten Verdünnungen.

Zu jeder Blutprobe wurden Alter, Geschlecht, Blutgruppe, und Eingruppierung Spender oder Patient erfasst.

2.2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Ergebnisse aus dem Auswertungsbogen wurden anschließend tabellarisch sortiert (Excel, Microsoft Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Es wurden Alter, Geschlecht, Spender/ Patient, Blutgruppe und für die einzelnen Tests und jeweiligen Antikörper Titerende, Titerabfall und Titterscore erfasst. Aus dieser Tabelle wurden anschließend der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung berechnet, sowie Histogramme erstellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SigmaPlot (Version 10.0, Systat Software, Inc., IL, USA). Zum statistischen Vergleich der unterschiedlichen Probenkollektive wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Der Vergleich der verschiedenen Tests sowie die Überprüfung der Titerhöhen innerhalb der Blutgruppen erfolgten mit dem gepaarten Wilcoxon-Test. Für alle Tests wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$ angenommen.

Eine Mindestanzahl von $n = 40$ wurde für jedes Kollektiv angestrebt. Eine geringere Anzahl wurde ausschließlich bei den Kollektiven der Spender akzeptiert, da die Abteilung für Trans-

fusionsmedizin und Hämostaseologie (ATMZH) des Klinikums der Universität München Großhadern nur über eine begrenzte Anzahl an Dauerspendern verfügt, und so bei selteneren Blutgruppen (B, A2) eine Anzahl von 40 Dauerspendern nicht oder nur knapp erreicht wird.

3. Relevante Ergebnisse

Die aus den praktischen Versuchen gewonnenen Daten wurden bezüglich der zuvor aufgestellten Hypothesen sortiert und schließlich auf Signifikanz geprüft. Im Folgenden werden nur die für die Fragestellungen relevanten Ergebnisse präsentiert. Die gesammelten Rohdaten und alle Ergebnisse sind im Anhang aufgelistet. Die Bestimmung der Isoagglutinintiter erfolgte nach 4 verschiedenen Methoden. Der Vergleich der Methoden und die Ermittlung der Normwerte innerhalb der betrachteten Kollektive sind Gegenstand der Dissertation von Andrea Hennig (geb. Weingandt). In folgendem Kapitel wurden nur die Testmethoden berücksichtigt, die hinsichtlich der Interpretation relevant sind. Die Ergebnisse der NeutrAB Versuchsreihe erbrachten keine signifikant unterschiedlichen und/oder relevanten Ergebnisse für die Hypothesen. Es konnten nur geringe Antikörperreaktionen in den niedrigsten Verdünnungsstufen beobachtet werden. Für die Fragestellung vorliegender Arbeit wurden die Ergebnisse der NeutrAB Versuche daher nicht mit einbezogen.

In den Ergebnissen wurden die Röhrchennummern der Endtiter miteinander verglichen. Also die höchste Stufe in der noch eine Antikörperreaktion dargestellt werden konnte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass nicht die Verdünnungsstufe als Wert herangezogen wurde, sondern die Röhrchennummer.

Röhrchen Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Verdünnungsstufe	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1: 64	1:128	1:256	1:512

ABBILDUNG: BESCHRIFTUNG DER RÖHRCHEN UND ENTSPRECHENDE TITERSTUFE

Für den Vergleich der Ergebnisse bietet es sich an die mathematische Struktur der geometrischen Verteilung durch den Vergleich der Röhrchennummer heranzuziehen. Suggestiert ein Sprung von Verdünnungsstufe 1:1 zu 1:2 einen geringeren Abstand (vermeintlicher Zahlenwert 1) als der Sprung von 1:128 zu 1:256 (vermeintlicher Zahlenwert 128) zeigt sich darin die Schwierigkeit logarithmische Verteilungen einzuschätzen. Hingegen verdeutlicht sich durch die Röhrchenzahl der wirkliche Unterschied, nämlich von nur einer Verdünnungsstufe.

Die Ergebnisse der Gliederungspunkte werden im Folgenden zusammengefasst in einer Tabelle präsentiert und anschließend im Text ausführlich beschrieben.

3.1 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN DEN BLUTGRUPPEN

Gliederungspunkt	Vergleich	Ergebnis	Testverfahren					
			NaCl Röhrchen		NaCl Karte		IgG Coombs	
3.1.1 s. Anhang S.93	Blutgruppe 0 vs. Blutgruppe A1	Blutgruppe 0 hat höhere Anti-B Titer als Blutgruppe A1	0 B Endtiter: 5,41	A1 B Endtiter: 5,55	0 B Endtiter: 6,15	A1 B Endtiter: 4,68	0 B Endtiter: 7,44	A1 B Endtiter: 4,83
			Nicht signifikant, P=0,0837		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001	
s. Anhang S.94	Blutgruppe 0 vs. Blutgruppe A2	Blutgruppe 0 hat in 2 Testverfah- ren höhere Anti-B Titer als Blut- gruppe A2	0 B Endtiter: 5,41	A2 B Endtiter: 5,98	0 B Endtiter: 6,15	A2 B Endtiter: 5,68	0 B Endtiter: 7,44	A2 B Endtiter: 6,03
			Signifikant, P=0,007		Nicht signifikant, P=0,092		Signifikant, P<0,001	
3.1.2 s. Anhang S.95	Blutgruppe 0 vs. Blutgruppe B	Blutgruppe 0 hat höhere Anti-A1 Titer als Blutgruppe B	0 A1 Endtiter: 6,41	B A1 Endtiter: 6,44	0 A1 Endtiter: 6,7	B A1 Endtiter: 5,64	0 A1 Endtiter: 8,49	B A1 Endtiter: 6,05
			Nicht signifikant, P=0,906		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001	
s. Anhang S.96		Blutgruppe 0 hat höhere Anti-A2 Titer als Blutgruppe B	0 A2 Endtiter: 4,98	B A2 Endtiter: 4,32	0 A2 Endtiter: 5,09	B A2 Endtiter: 3,22	0 A2 Endtiter: 6,8	B A2 Endtiter: 2,96
			Signifikant, P=0,002		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001	
3.1.3 s. Anhang S.97	Anti-A1 vs. Anti-B der Blutgruppe 0	Blutgruppe 0 hat höhere Anti-A1 Titer als Anti-B Titer	0 A1 Endtiter: 6,41	0 B Endtiter: 5,41	0 A1 Endtiter: 6,7	0 B Endtiter: 6,15	0 A1 Endtiter: 8,49	0 B Endtiter: 7,44
			Signifikant, P<0,001		Signifikant, P=0,006		Signifikant, P<0,001	
3.1.4 s. Anhang S.98	Blutgruppe A1 vs. Blutgruppe A2	Blutgruppe A2 hat höhere Anti-B Titer als Blutgruppe A1	A1 B Endtiter: 5,55	A2 B Endtiter: 8,21	A1 B Endtiter: 4,68	A2 B Endtiter: 5,68	A1 B Endtiter: 4,83	A2 B Endtiter: 6,03
			Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001	
3.1.5 s. Anhang S.99	Anti-B Blutgruppe A1 vs. Anti-A1 Blutgruppe B	Blutgruppe B hat höhere Anti-A1 Titer als Blutgruppe A1 Anti-B Titer	A1 B Endtiter: 5,55	B A1 Endtiter: 6,44	A1 B Endtiter: 4,68	B A1 Endtiter: 5,64	A1 B Endtiter: 4,83	B A1 Endtiter: 6,05
			Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001	

BLUTGRUPPENVERGLEICH

Kollektiv: A1: n= 108
 A2: n= 111
 B: n= 119
 0: n=111

3.1.1 VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A1 UND BLUTGRUPPE A2

3.1.1.1 VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A1

Es ergeben sich für den NaCl Kartentest und den IgG-Coombs Kartentest höhere Endtiter für die Blutgruppe 0 als für die Blutgruppe A1. Im NaCl Röhrchentest ist der Mittelwert der B Endtiter der Blutgruppe A1 höher als die der Blutgruppe 0. Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl Kartentest und im IgG-Coombs Kartentest statistisch signifikante Ergebnisse.

3.1.1.2 VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A2

Es ergeben sich für den NaCl Kartentest und den IgG-Coombs Kartentest höhere Endtiter für die Blutgruppe 0 als für die Blutgruppe A2. Im NaCl-Röhrchentest sind die Anti-B Titer der Blutgruppe A2 signifikant höher. Die Signifikanztestung zeigt im NaCl-Röhrchentest und im IgG-Coombs Kartentest statistisch signifikante Ergebnisse.

3.1.2 VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

Es ergeben sich für den NaCl Kartentest und den IgG-Coombs Kartentest höhere Endtiter für die Proben der Blutgruppe 0 als für die Proben der Blutgruppe B. Im NaCl Röhrchentest ist der Mittelwert der Anti-A1 Endtiter der Proben der Blutgruppe B höher als die der Blutgruppe 0. Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl Kartentest und im IgG-Coombs Kartentest statistisch signifikante Ergebnisse.

ANTI-A2 TITER

Im Vergleich der Blutgruppe 0 mit der Blutgruppe B zeigen sich höhere Anti-A2 Titer bei der Blutgruppe 0. Das Ergebnis ist in allen 3 Testmethoden signifikant.

3.1.3 VERGLEICH ANTI-A1 TITER MIT ANTI-B TITER IN BLUTGRUPPE 0

Es ergeben sich für alle 3 Testmethoden höhere Anti-A1 Endtiter der Blutgruppe 0 als Anti-B Endtiter. Die Signifikanztestung zeigt in allen 3 Testmethoden statistisch signifikante Ergebnisse.

3.1.4 VERGLEICH BLUTGRUPPE A1 MIT BLUTGRUPPE A2

Im Vergleich der Blutgruppe A1 mit der Blutgruppe A2 zeigen sich höhere Anti-B Endtiter bei der Blutgruppe A2. Dieses Ergebnis ist signifikant in allen 3 Testmethoden.

3.1.5 VERGLEICH ANTI-B BLUTGRUPPE A1 MIT ANTI-A1 BLUTGRUPPE B

Es zeigen sich in allen drei Testmethoden höhere Anti-A1 Titer in der Blutgruppe B als Anti-B Titer in der Blutgruppe A1. Signifikant in allen 3 Testmethoden.

3.2 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN MÄNNLICH UND WEIBLICH

Gliederungs- punkt	Vergleich	Ergebnis	Testverfahren					
			NaCl Röhrchen		NaCl Karte		IgG Coombs	
3.2.1 s. Anhang S.100	BG A1 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Isoagglutinititer in der Blutgruppe A1 männlich vs. weiblich	männlich B Endtiter: 5,57	weiblich B Endtiter: 5,52	männlich B Endtiter: 4,55	weiblich B Endtiter: 4,82	männlich B Endtiter: 4,76	weiblich B Endtiter: 4,92
			Nicht signifikant, P=0,738		Nicht signifikant, P=0,729		Nicht signifikant, P=0,993	
3.2.2 s. Anhang S.101	BG A2 männlich vs. weiblich	Im NaCl Kartentest signifikant höhere Titer der Gruppe weiblich	männlich B Endtiter: 5,8	weiblich B Endtiter: 6,26	männlich B Endtiter: 5,4	weiblich B Endtiter: 6,06	männlich B Endtiter: 5,77	weiblich B Endtiter: 6,38
			Nicht signifikant, P=0,160		Signifikant, P=0,039		Nicht signifikant, P=0,084	
3.2.3 s. Anhang S.102	BG B, Anti-A1 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A1 Titer in der Blutgruppe B männlich vs. weiblich	männlich A1 Endtiter: 6,59	weiblich A1 Endtiter: 6,27	männlich A1 Endtiter: 5,76	weiblich A1 Endtiter: 5,5	männlich A1 Endtiter: 6,11	weiblich A1 Endtiter: 5,98
			Nicht signifikant, P=0,218		Nicht signifikant, P=0,451		Nicht signifikant, P=0,542	
s. Anhang S.103	BG B, Anti-A2 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A2 Titer in der Blutgruppe B männlich vs. weiblich	männlich A2 Endtiter: 4,27	weiblich A2 Endtiter: 4,38	männlich A2 Endtiter: 3,37	weiblich A2 Endtiter: 3,05	männlich A2 Endtiter: 3,14	weiblich A2 Endtiter: 2,75
			Nicht signifikant, P=0,534		Nicht signifikant, P=0,407		Nicht signifikant, P=0,350	
3.2.4 s. Anhang S.104	BG 0, Anti-A1 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A1 Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich A1 Endtiter: 6,39	weiblich A1 Endtiter: 6,44	männlich A1 Endtiter: 6,57	weiblich A1 Endtiter: 6,86	männlich A1 Endtiter: 8,43	weiblich A1 Endtiter: 8,56
			Nicht signifikant, P=0,729		Nicht signifikant, P=0,440		Nicht signifikant, P=0,647	
s. Anhang S.105	BG 0, Anti-A2 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A2 Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich A2 Endtiter: 4,89	weiblich A2 Endtiter: 5,1	männlich A2 Endtiter: 4,89	weiblich A2 Endtiter: 5,34	männlich A2 Endtiter: 6,64	weiblich A2 Endtiter: 7,0
			Nicht signifikant, P=0,450		Nicht signifikant, P=0,282		Nicht signifikant, P=0,697	
s. Anhang S.106	BG 0, Anti-B männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-B Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich B Endtiter: 5,34	weiblich B Endtiter: 5,48	männlich B Endtiter: 5,98	weiblich B Endtiter: 6,36	männlich B Endtiter: 7,46	weiblich B Endtiter: 7,42
			Nicht signifikant, P=0,420		Nicht signifikant, P=0,188		Nicht signifikant, P=0,682	

VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH

Kollektiv:	männlich:	A1: n= 58	A2: n= 64	B: n= 63	0:n= 61
	weiblich:	A1: n= 50	A2: n= 47	B: n= 56	0:n= 50

3.2.1 VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

Es ergeben sich für den NaCl Röhrchentest höhere Endtiter in der Gruppe männlich und für den NaCl-Kartentest und den IgG-Coombs-Test höhere B Endtiter in der Gruppe „weiblich“. Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.2.2 VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

Es ergeben sich höhere End Titer in der Gruppe „weiblich“ als in der Gruppe „männlich“ in allen 3 Testmethoden. Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl-Kartentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.2.3 VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

Es zeigen sich höhere Endtiter in der Gruppe „männlich“ als in der Gruppe „weiblich“ in allen 3 Testmethoden. Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

Es ergeben sich höhere Endtiter in der Gruppe „männlich“ im NaCl-Kartentest und IgG-Coombs-Kartentest. Im NaCl-Röhrchentest ergeben sich höhere Endtiter in der Gruppe „weiblich“. Die Signifikanztestung ergibt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.2.4 VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1 TITER

In allen 3 Testmethoden zeigen sich höhere Anti-A1 Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt kein signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

Es ergeben sich in allen 3 Testmethoden höhere Anti-A2 Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt kein signifikantes Ergebnis.

ANTI-B TITER

Im NaCl-Röhrchentest und im NaCl-Kartentest ergeben sich höhere Endtiter für die Gruppe "weiblich". Im IgG-Coombs Kartentest ergeben sich höhere Titer für "männlich". Die Signifikanztestung zeigt kein signifikantes Ergebnis.

3.3 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER

Gliederungs- punkt	Vergleich	Ergebnis	Testverfahren					
			NaCl Röhrchen		NaCl Karte		IgG Coombs	
3.3.1 s. Anhang S.107	BG A1 männlich vs. weiblich	Weiblich hat höhere End Titer in der Blutgruppe A1	männlich B Endtiter: 5,86	weiblich B Endtiter: 7,30	männlich B Endtiter: 4,1	weiblich B Endtiter: 6,27	männlich B Endtiter: 4,26	weiblich B Endtiter: 6,0
			Signifikant, P=0,010		Signifikant, P=0,003		Signifikant, P=0,019	
3.3.2 s. Anhang S.108	BG A2 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Titer in der Blutgruppe A2 männlich vs. weiblich	männlich B Endtiter: 6,33	weiblich B Endtiter: 6,69	männlich B Endtiter: 5,24	weiblich B Endtiter: 5,75	männlich B Endtiter: 5,62	weiblich B Endtiter: 6,25
			Nicht signifikant, P=0,721		Nicht signifikant, P=0,529		Nicht signifikant, P=0,424	
3.3.3 s. Anhang S.109	BG B, Anti-A1 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A1 Titer in der Blutgruppe B männlich vs. weiblich	männlich A1 Endtiter: 6,6	weiblich A1 Endtiter: 6,08	männlich A1 Endtiter: 5,24	weiblich A1 Endtiter: 4,69	männlich A1 Endtiter: 5,6	weiblich A1 Endtiter: 5,23
			Nicht signifikant, P=0,173		Nicht signifikant, P=0,237		Nicht signifikant, P=0,175	
s. Anhang S.110	BG B, Anti-A2 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A2 Titer in der Blutgruppe B männlich vs. weiblich	männlich A2 Endtiter: 3,76	weiblich A2 Endtiter: 4,62	männlich A2 Endtiter: 2,72	weiblich A2 Endtiter: 2,77	männlich A2 Endtiter: 2,44	weiblich A2 Endtiter: 2,46
			Nicht signifikant, P=0,085		Nicht signifikant, P=0,892		Nicht signifikant, P=0,932	
3.3.4 s. Anhang S.111	BG 0, Anti-A1 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A1 Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich A1 Endtiter: 6,5	weiblich A1 Endtiter: 6,62	männlich A1 Endtiter: 6,55	weiblich A1 Endtiter: 7,0	männlich A1 Endtiter: 8,4	weiblich A1 Endtiter: 8,69
			Nicht signifikant, P=0,414		Nicht signifikant, P=0,225		Nicht signifikant, P=0,299	
s. Anhang S.112	BG 0, Anti-A2 männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A2 Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich A2 Endtiter: 4,9	weiblich A2 Endtiter: 5,77	männlich A2 Endtiter: 4,35	weiblich A2 Endtiter: 5,62	männlich A2 Endtiter: 6,05	weiblich A2 Endtiter: 7,0
			Nicht signifikant, P=0,098		Nicht signifikant, P=0,472		Nicht signifikant, P=0,399	
s. Anhang S.113	BG 0, Anti-B männlich vs. weiblich	Kein signifikanter Unterschied der Anti-B Titer in der Blutgruppe 0 männlich vs. weiblich	männlich B Endtiter: 5,75	weiblich B Endtiter: 5,92	männlich B Endtiter: 6,4	weiblich B Endtiter: 5,54	männlich B Endtiter: 7,7	weiblich B Endtiter: 7,15
			Nicht signifikant, P=0,40		Nicht signifikant, P=0,069		Nicht signifikant, P=0,336	

VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER

Kollektiv: männlich (jung): A1:n=21 A2:n= 21 B: n=25 O: n=20
Durchschnittsalter: geb. 1982
weiblich (jung): A1:n=11 A2: n=16 B: n=13 O: n=13
Durchschnittsalter: geb. 1980

Um einen eventuell bestehenden altersabhängigen Unterschied zwischen den Geschlechtern herauszufinden, werden die Blutproben der Probanden zusätzlich zum Geschlecht auch nach dem Geburtsjahr aufgeteilt. In dieser Statistik werden ausschließlich Probanden geboren 1966 und später einbezogen.

3.3.1 MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A1

In allen 3 Testmethoden zeigen sich höhere Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt in allen Tests ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.3.2 MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A2

Es zeigen sich in allen 3 Testmethoden höhere Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt in keinem Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.3.3 MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

In allen 3 Testmethoden zeigen sich höhere Endtiter in der Gruppe "männlich" als in der Gruppe "weiblich". Die Signifikanztestung zeigt kein signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

Es ergeben sich für den NaCl Kartentest und den IgG Coombs Test höhere Endtiter für die Gruppe "männlich" und für den NaCl Röhrchentest höhere Endtiter für die Gruppe "weiblich". Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.3.4 MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1 TITER

Es zeigen sich in allen 3 Testmethoden höhere Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

In allen 3 Testmethoden zeigen sich höhere Endtiter in der Gruppe "weiblich" als in der Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt in keinem Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-B TITER

Im NaCl-Röhrchentest zeigen sich höhere Titer für die Gruppe "weiblich" und in den beiden anderen Tests höhere Titer für die Gruppe "männlich". Die Signifikanztestung zeigt in keinem Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.4 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININTITER ZWISCHEN SPENDER UND PATIENT

Gliederungs- punkt	Vergleich	Ergebnis	Testverfahren					
			NaCl Röhrchen		NaCl Karte		IgG Coombs	
3.4.1 s. Anhang S.114	BG A1 Patient vs. Spender	Spender hat höhere Endtiter in der Blutgruppe A1; im NaCl Röhrchentest signifikant	Patient B Endtiter: 5,06	Spender B Endtiter: 6,34	Patient B Endtiter: 4,51	Spender B Endtiter: 4,95	Patient B Endtiter: 4,69	Spender B Endtiter: 5,07
			Signifikant, P<0,001		Nicht signifikant, P=0,184		Nicht signifikant, P=0,295	
3.4.2 s. Anhang S.115	BG A2 Patient vs. Spender	Spender hat höhere End Titer in der Blutgruppe A2; im NaCl Röhrchentest und NaCl-Kartentest signifikant	Patient B Endtiter: 5,75	Spender B Endtiter: 6,56	Patient B Endtiter: 5,34	Spender B Endtiter: 6,5	Patient B Endtiter: 5,9	Spender B Endtiter: 6,34
			Signifikant, P<0,004		Signifikant, P<0,001		Nicht signifikant, P=0,178	
3.4.3 s. Anhang S.116	BG B, Anti-A1 Patient vs. Spender	Spender hat im NaCl Röhrchentest höhere A1 Endtiter in der Blutgruppe B	Patient A1 Endtiter: 6,2	Spender A1 Endtiter: 7,13	Patient A1 Endtiter: 5,73	Spender A1 Endtiter: 5,37	Patient A1 Endtiter: 6,22	Spender A1 Endtiter: 5,53
			Signifikant, P=0,003		Nicht signifikant, P=0,203		Nicht signifikant, P=0,051	
s. Anhang S.117	BG B, Anti-A2 Patient vs. Spender	Patient hat in 2 Testverfahren höhere A2 Endtiter in der Blutgruppe B	Patient A2 Endtiter: 4,27	Spender A2 Endtiter: 4,47	Patient A2 Endtiter: 3,4	Spender A2 Endtiter: 2,67	Patient A2 Endtiter: 3,21	Spender A2 Endtiter: 2,2
			Nicht signifikant, P=0,616		Nicht signifikant, P=0,089		Signifikant, P=0,023	
3.4.4 s. Anhang S.118	BG 0, Anti-A1 Patient vs. Spender	Patient hat in 2 Testverfahren höhere A1 Endtiter in der Blutgruppe 0	Patient A1 Endtiter: 6,25	Spender A1 Endtiter: 6,72	Patient A1 Endtiter: 6,97	Spender A1 Endtiter: 6,21	Patient A1 Endtiter: 8,68	Spender A1 Endtiter: 8,13
			Nicht signifikant, P=0,173		Signifikant, P=0,015		signifikant, P=0,003	
s. Anhang S.119	BG 0, Anti-A2 Patient vs. Spender	Spender hat in 2 Testverfahren höhere A2 Endtiter in der Blutgruppe 0	Patient A2 Endtiter: 4,97	Spender A2 Endtiter: 5,0	Patient A2 Endtiter: 5,44	Spender A2 Endtiter: 4,44	Patient A2 Endtiter: 7,18	Spender A2 Endtiter: 6,1
			Nicht signifikant, P=0,950		Signifikant, P=0,010		Signifikant, P=0,011	
s. Anhang S.120	BG 0, Anti-B Patient vs. Spender	Kein signifikanter Unterschied der Anti-B Titer in der Blutgruppe 0 Patient vs. Spender	Patient B Endtiter: 5,26	Spender B Endtiter: 5,67	Patient B Endtiter: 6,11	Spender B Endtiter: 6,23	Patient B Endtiter: 7,4	Spender B Endtiter: 7,51
			Nicht signifikant, P=0,216		Nicht signifikant, P=0,898		Nicht signifikant, P=0,147	

SPENDER VS. PATIENT

Kollektiv:	Spender:	n=142;			
	Durchschnittsalter	geb 1970;	davon 84 männlich;	58 weiblich	
	A1:	41	A2: 32	B: 30	0: 39
	Patienten:	n=307;			
	Durchschnittsalter	geb 1941;	davon 162 männlich;	145 weiblich	
	A1:	67	A2: 79	B: 89	0: 72

3.4.1 VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A1

Es ergeben sich in allen 3 Testmethoden höhere Endtiter für die Blutproben der Gruppe "Spender". Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl-Röhrchentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.4.2 VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A2

Es ergeben sich in allen 3 Testmethoden höhere Endtiter für die Blutproben der Gruppe "Spender". Die Signifikanztestung zeigt im NaCl-Röhrchentest und im NaCl-Kartentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.4.3 VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

Im NaCl Röhrchentest zeigen sich höhere Endtiter in der Gruppe "Spender" und in den beiden anderen Tests höhere Endtiter in der Gruppe "Patient". Die Signifikanztestung zeigt im NaCl-Röhrchentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

Es ergeben sich im NaCl Röhrchentest höhere Endtiter in der Gruppe "Spender" und in den beiden anderen Tests höhere Endtiter in der Gruppe "Patient". Die Signifikanztestung zeigt nur im IgG-Coombs Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.4.4 VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1

Im Vergleich der Gruppe "Spender" mit "Patient" in der Blutgruppe 0 zeigen sich im NaCl Kartentest und im IgG-Coombs Test ein höherer Anti-A1 Titer bei Patienten. Im NaCl Röhrchentest ergeben sich höhere Endtiter in der Gruppe "Spender". Die Signifikanztestung zeigt im NaCl-Kartentest und im IgG-Coombs-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2

Im NaCl Röhrchentest ergeben sich höhere Endtiter in der Gruppe "Patient". Im NaCl-Kartentest und im IgG-Coombstest höhere Endtiter in der Gruppe "Patient". Die Signifikanztestung zeigt im NaCl Kartentest und im IgG-Coombs Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-B

Es zeigen sich in allen 3 Testmethoden höhere Titer in der Gruppe "Spender". Die Signifikanztestung zeigt in keinem Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.5 UNTERSCHIEDE DER ISOAGGLUTININE ZWISCHEN JUNG UND ALT

Gliederungs- punkt	Vergleich	Ergebnis	Testverfahren					
			NaCl Röhrchen		NaCl Karte		IgG Coombs	
3.5.1 s. Anhang S.121	BG A1 alt vs. jung	Gruppe jung hat höhere End Titer in der Blutgruppe A1, signifikant in einem Testverfahren	alt B Endtiter: 4,98	jung B Endtiter: 5,95	alt B Endtiter: 4,18	jung B Endtiter: 5,03	alt B Endtiter: 4,53	jung B Endtiter: 5,05
			Signifikant, P<0,001		Signifikant, P=0,008		Nicht signifikant, P=0,110	
3.5.2 s. Anhang S.122	BG A2 alt vs. jung	Gruppe jung hat höhere End Titer in der Blutgruppe A2, signifikant in einem Testverfahren	alt B Endtiter: 5,68	jung B Endtiter: 6,17	alt B Endtiter: 5,28	jung B Endtiter: 5,9	alt B Endtiter: 5,75	jung B Endtiter: 6,18
			Nicht signifikant, P=0,075		Signifikant, P=0,047		Nicht signifikant, P=0,134	
3.5.3 s. Anhang S.123	BG B, Anti-A1 alt vs. jung	Gruppe jung hat höhere A1 Endtiter in der Blutgruppe B, signifikant in einem Testverfahren	alt A1 Endtiter: 6,0	jung A1 Endtiter: 6,68	alt A1 Endtiter: 5,51	jung A1 Endtiter: 5,71	alt A1 Endtiter: 6,0	jung A1 Endtiter: 6,08
			Signifikant, P=0,011		Nicht signifikant, P=0,501		Nicht signifikant, P=0,885	
s. Anhang S.124	BG B, Anti-A2 alt vs. jung	Gruppe jung hat höhere A2 Endtiter in der Blutgruppe B, nicht signifikant	alt A2 Endtiter: 3,98	jung A2 Endtiter: 4,51	alt A2 Endtiter: 3,02	jung A2 Endtiter: 3,33	alt A2 Endtiter: 2,88	jung A2 Endtiter: 3,0
			Nicht signifikant, P=0,102		Nicht signifikant, P=0,408		Nicht signifikant, P=0,714	
3.5.4 s. Anhang S.125	BG 0, Anti-A1 alt vs. jung	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A1 Titer in der Blutgruppe 0 alt vs. jung	alt A1 Endtiter: 6,0	jung A1 Endtiter: 6,66	alt A1 Endtiter: 6,83	jung A1 Endtiter: 6,63	alt A1 Endtiter: 8,63	jung A1 Endtiter: 8,4
			Nicht signifikant, P=0,050		Nicht Signifikant, P=0,553		Nicht signifikant, P=0,076	
s. Anhang S.126	BG 0, Anti-A2 alt vs. jung	Kein signifikanter Unterschied der Anti-A2 Titer in der Blutgruppe 0 alt vs. jung	alt A2 Endtiter: 4,9	jung A2 Endtiter: 5,03	alt A2 Endtiter: 5,44	jung A2 Endtiter: 4,89	alt A2 Endtiter: 7,29	jung A2 Endtiter: 6,51
			Nicht signifikant, P=0,730		Nicht signifikant, P=0,149		Nicht signifikant, P=0,061	
s. Anhang S.127	BG 0, Anti-B alt vs. jung	Kein signifikanter Unterschied der Anti-B Titer in der Blutgruppe 0 Patient vs. Spender	alt B Endtiter: 5,2	jung B Endtiter: 5,53	alt B Endtiter: 5,95	jung B Endtiter: 6,27	alt B Endtiter: 7,32	jung B Endtiter: 7,51
			Nicht signifikant, P=0,490		Nicht signifikant, P=0,564		Nicht signifikant, P=0,754	

VERGLEICH DER ISOAGGLUTININE ZWISCHEN JUNG UND ALT

Kollektiv:	Jung:	A1: n=63	A2: n=71	B: n= 76	0:n= 70
	Alt:	A1: n= 45	A2: n= 40	B: n= 43	0: n= 41

3.5.1 VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

In allen 3 Testmethoden zeigen sich höhere B Endtiter in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt im NaCl Röhrchentest und im NaCl-Kartentest statistisch signifikante Ergebnisse.

3.5.2 VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

Es ergeben sich für alle 3 Testmethoden höhere B Endtiter in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl-Kartentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.5.3 VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

Es zeigen sich für alle 3 Testmethoden höhere A1 Endtiter in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt nur im NaCl-Röhrchentest ein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

In allen 3 Testmethoden ergeben sich höhere Anti-A2 Endtiter in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt in keinem Test ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.5.4 VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1 TITER

Es ergeben sich für den NaCl-Kartentest und IgG-Coombs-Kartentest höhere Titer in der Gruppe „alt“ als in der Gruppe „jung“. Umgekehrt verhält es sich im NaCl-Röhrchentest, dort

zeigen sich höhere Titer in der Gruppe „jung“. Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-A2 TITER

Es zeigen sich für den NaCl-Kartentest und IgG-Coombs-Kartentest höhere Titer in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Umgekehrt verhält es sich im NaCl-Röhrchentest, dort zeigen sich höhere Titer in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

ANTI-B TITER

Es ergeben sich für alle 3 Testmethoden höhere Titer in der Gruppe „jung“ als in der Gruppe „alt“. Die Signifikanztestung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.6 ZUSAMMENFASSUNG DER RELEVANTEN ERGEBNISSE

VERGLEICH DER BLUTGRUPPEN

Hypothese 1: Die Blutgruppe 0 weist höhere Anti-B Titer auf als die Blutgruppe A1 sowie höhere Anti-B Titer als die Blutgruppe A2.

Ergebnis: Für die Blutgruppe 0 ergaben sich im NaCl Karten- und im IgG Coombs-Test statistisch signifikant höhere Anti-B Titer als für die Blutgruppe A1.

Es ergaben sich im Vergleich der Blutgruppe 0 mit der Blutgruppe A2 im IgG Coombs Test statistisch signifikant höhere Anti-B Titer in der Blutgruppe 0 und im NaCl-Röhrchentest höhere Anti-B Titer der Blutgruppe A2.

=> Hypothese teilweise belegt.

Hypothese 2: Blutgruppe 0 weist höhere Anti-A1- und Anti-A2 Titer auf als Blutgruppe B.

Ergebnis: Für die Blutgruppe 0 ergaben sich statistisch signifikant höhere Anti-A1- und Anti-A2 Titer als für die Blutgruppe B.

=> Hypothese belegt.

Hypothese 3: Innerhalb der Blutgruppe 0 sind die Anti-A1 Titer höher als die Anti-B Titer.

Ergebnis: Innerhalb der Blutgruppe 0 zeigen sich höhere Anti-A1 Titer als Anti-B Titer.

=> Hypothese belegt.

Hypothese 4: Die Blutgruppe A2 weist höhere Anti-B Titer auf als die Blutgruppe A1.

Ergebnis: Für die Blutgruppe A2 ergaben sich höhere Anti-B Titer als für die Blutgruppe A1 in allen 3 Testmethoden.

=> Hypothese belegt.

Hypothese 5: Der Anti-B Titer der Blutgruppe A1 ist höher als der Anti-A1 Titer der Blutgruppe B.

Ergebnis: Es zeigen sich höhere Anti-A1 Titer in der Blutgruppe B als Anti-B Titer in der Blutgruppe A1.

=> Hypothese belegt.

VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH

Hypothese 6: Frauen haben höhere Isoagglutinititer als Männer.

Ergebnis: Nur in einem Test innerhalb der Blutgruppe A zeigten sich statistisch signifikant höhere Anti-B Titer in der Gruppe "weiblich". In allen anderen Blutgruppen und Tests, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Im Vergleich der nach 1966 geborenen konnte ebenfalls nur in einem Test in der Blutgruppe A1 ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe "männlich" und der Gruppe "weiblich" gefunden werden.

=> Hypothese nicht belegt.

VERGLEICH GESUND VS. KRANK

Hypothese 7: Gesunde haben höhere Isoagglutinititer als Kranke.

Ergebnis: In der Blutgruppe A1 ergeben sich im NaCl Röhrchentest signifikant höhere Anti-B Titer für Spender als für Patienten.

In der Blutgruppe A2 ergeben sich für den NaCl Kartentest und den NaCl Röhrchentest signifikant höhere Titer bei Spendern als bei Patienten.

In der Blutgruppe B ergibt sich für die Anti-A1 Titer ein signifikant höherer Titer bei Spendern als bei Patienten im Röhrchentest.

Für die Blutgruppe 0 ergeben sich höhere Anti-A1 Titer bei Spendern im NaCl KartenTest und höhere Anti-A2 Titer bei Patienten im NaCl Kartentest und im IgG Coombs Test.

=> Kein einheitliches Ergebnis.

VERGLEICH JUNG VS. ALT

Hypothese 8: Junge haben höhere Isoagglutinititer als Alte.

Ergebnis: In der Blutgruppe A1 sind die Titer bei Jungen höher als bei Alten.

In der Blutgruppe A2 ergeben sich nur für den NaCl Kartentest signifikant höhere Titer bei Jungen als bei Alten.

In der Blutgruppe B ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Jung und Alt.

In der Blutgruppe 0 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Jung und Alt.

=> Hypothese nicht belegt.

4. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob Unterschiede bezüglich der Titerhöhe der Isoagglutinine abhängig von der Blutgruppe, zwischen Spendern und Patienten, zwischen Männern und Frauen oder zwischen Alten und Jungen existieren.

In der Literatur lassen sich unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Aussagen bezüglich Titerhöhen finden. Klar ist, dass eine hohe Varianz bezüglich der Titer besteht; welche beeinflussenden Faktoren dafür verantwortlich sind, konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Es existieren traditionell kolportierte Annahmen hinsichtlich der Einflussgröße Geschlecht, Alter, Blutgruppe und Immunstatus auf die Höhe der Isoagglutinine. Teilweise gehen diese Annahmen auf Untersuchungen von vor 100 Jahren zurück, die mittels einfachster Methoden gewonnen wurden. Einige dieser Annahmen konnten in späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden, halten sich aber weiterhin als Thesen in der Literatur.

Auf Grund der stark divergierenden Publikationen und Meinungen, war eine erneute Aufarbeitung der Thematik mit modernen Methoden notwendig und ist Inhalt vorliegender Arbeit.

Die Paralleluntersuchung durch Andrea Hennig umfasste den Vergleich der verschiedenen Methoden zur Isoagglutininbestimmung und die Etablierung von Normwerten für die untersuchten Kollektive.

4.1 BLUTGRUPPENUNTERSCHIEDE

VERGLEICH ANTI-B TITER - BLUTGRUPPE A2 HAT HÖHERE ANTI-B TITER ALS A1

In den Untersuchungen stellte sich heraus, dass Träger der Blutgruppe A2 höhere Anti-B Titer besitzen als Träger der Blutgruppe A1.

Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen Blutgruppe A1 und A2 ist die Dichte an A Antigen. Sowohl für die Blutgruppe A1, als auch für Gruppe A2 gilt, dass es große Schwankungen innerhalb eines Individuums hinsichtlich der Antigendichte auf den verschiedenen Erythrozyten gibt. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass sich auf A1 Erythrozyten mehr A-Epitope als auf A2 Erythrozyten befinden. (Klein & Anstee, 2005, S. 115f)

Neben quantitativen Unterschieden wird noch immer ob der strukturellen Unterschiede zwischen den beiden Blutgruppen diskutiert. Zusätzlich zum A-Antigen exprimieren Zellen der A-Blutgruppen auch die H-Struktur auf ihrer Oberfläche. Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass ein Unterscheidungsmerkmal ist auf welcher Glykolipid-Kette, Typ 3 (Gal β 3GalNAc α) oder Typ 4 (Gal β 3GalNAc β), das Epitop sitzt.

Svensson et al. haben Untersuchungen zu den Oberflächenantigenen der Blutgruppen A1 und A2 gesammelt und in einer Grafik zusammengefasst. (Svensson, Rydberg, de Mattos, & Henry, 2009)

A1 Phänotyp				A2 Phänotyp			
A		H		A		H	
Typ 3	Typ 4	Typ 3	Typ 4	Typ 3	Typ 4	Typ 3	Typ 4
+++	++	+	+/-	+/++	-	++	++

ABBILDUNG NACH SVENSSON ET AL. GLYKOLIPID-ANTIGENE AUF DER ERYTHROZYTENMEMBRAN (SVENSSON, RYDBERG, DE MATTOS, & HENRY, 2009)

Aus dieser Publikation geht hervor, dass die chemische Struktur der Blutgruppe A1 sich dadurch auszeichnet, dass sie einen hohen Anteil an A Typ 3, einen moderaten Anteil an A Typ 4 und einen geringeren Anteil an H Typ 3 Glykolipiden an der Oberfläche exprimiert.

Hingegen finden sich für die Blutgruppe A2 nur ein moderater Anteil an A Typ 3, kein A Typ 4 aber ein hoher Anteil an H Typ 3 Glykolipiden auf der Oberfläche.

Der geringere Anteil an A-Epitopen könnte im Immunsystem von A2-Individuen zu einer geringeren Exposition mit der Struktur A und somit zu geringerer Toleranzentwicklung führen. Betrachtete man die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen dem A und dem B Antigen lässt sich erklären, dass ein erhöhter Antigenkontakt, wie er bei A1 Individuen vorkommt, zu einer stärkeren Toleranzentwicklung führt, die sich bei ähnlicher Antigenstruktur auch auf das B Antigen auswirkt und in geringeren Anti-B Titern resultiert.

BLUTGRUPPE 0 HAT HÖHERE ANTIKÖRPERTITER

Ebenfalls Ergebnis der Untersuchungen ist, dass in der Blutgruppe 0 höhere Anti-A1 und Anti-A2 Titer vorherrschen als in der Blutgruppe B. Des weiteren zeigt sich, dass in der Blutgruppe 0 höhere Anti-B Titer vorherrschen als in der Blutgruppe A1. Individuen der Blutgruppe 0 haben also höhere Isoagglutinintiter als Individuen der Blutgruppe A oder B. Dies wurde von Ichikawa et al. bestätigt, der publizierte, „the mean titres of both anti-A and anti-B are higher in group 0 sera than in group B and group A sera respectively“ (Ichikawa, 1959, S. 2). Betrachtet man die chemische Struktur der A-, B- und H-Antigene fällt auf, dass ein größerer Unterschied zwischen dem H-Antigen und A- oder B-Antigen besteht als zwischen A- und B- Antigen.

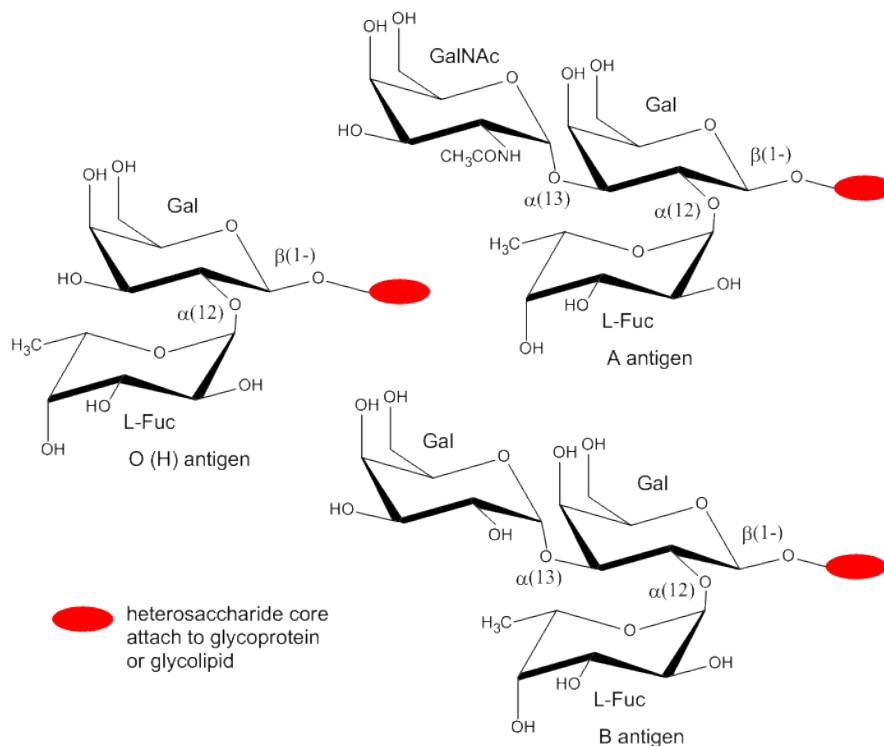


ABBILDUNG AUS (JAKUBOWSKI, 2014)

In der Literatur ist beschrieben, dass regelhaft Antikörper mit der kombinierten Spezifität anti-AB auftreten. Das bedeutet, dass in 0-Seren Antikörper vorkommen, die sowohl mit dem A- als auch mit dem B-Antigen reagieren. Ihnen ist es also nicht möglich, zwischen Gal und GalNAc zu unterscheiden. Da sowohl A als auch B Individuen ihr eigenes Antigen im Sinne der Immuntoleranz als körpereigen erkennen müssen, scheinen sie für das ähnliche aber

fremde Antigen keine so starke Affinität zu haben. Anders bei Individuen der Gruppe 0. Sie haben im Zuge der Toleranzentwicklung die H-Struktur als eigen erkannt, die sich sowohl von dem A- als auch dem B-Antigen weitaus stärker unterscheidet. (Dahr, 1988, S. 131)

Ausdruck dieses Phänomens könnte auch die Entwicklung der Isoagglutininbildung bei Kindern sein. In Untersuchung zur Entwicklung der Antikörpertiter bei Kindern zeigten innerhalb der Blutgruppen unterschiedlich Verläufe. Bei 30% der Kinder der Blutgruppe 0 zeigten sich bereits nach 12 Monaten Antikörpertiter auf der Höhe von Erwachsenen. Nach 12-24 Monaten bereits bei 60-70% der Kinder. Hingegen zeigten nur 4 % der Kinder der Blutgruppe A nach 12 Monaten Antikörperlevel auf der Höhe von Erwachsenen. (Fong, Qaundah, & Taylor, 1974, p. 552) Diese Beobachtung bestätigt, dass die Toleranzentwicklung und schließlich die Ausbildung von Antikörpern für die Blutgruppe A langwieriger und komplexer ist, als für die Blutgruppe 0, deren Epitop sich strukturell deutlich von den übrigen Blutgruppenoberflächenantigenen unterscheidet.

ANTI- A TITER SIND HÖHER ALS ANTI-B TITER

In unseren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Antikörpertiter gegen das Antigen A höher sind als Antikörpertiter gegen das Antigen B. Im Einzelnen ging hervor, dass innerhalb der Blutgruppe 0 die Anti-A1 Titer signifikant höher sind als die Anti-B Titer. Zusätzlich konnten höhere Anti-A1 Titer der Blutgruppe B als Anti-B Titer der Blutgruppe A1 nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis zeigte sich bereits in vorangehenden Untersuchungen. 1929 veröffentlichten Thomsen und Kettel ihre Ergebnisse zur Erforschung der Isoagglutinititer. Sie fanden heraus, dass Anti-A Titer in Gruppe 0 und B in jeder Altersgruppe höher sind als Anti-B Titer in Gruppe 0 oder A. (Thomsen & Kettel, 1929) Ichikawa zeigte innerhalb einer Untersuchung von australischen Blutproben dass die Anti-A Titer der Blutgruppe 0 und der Blutgruppe B höher sind als die Anti-B Titer der Blutgruppe 0 und der Blutgruppe A. (Ichikawa, 1959, S. 2)

Auch in der Untersuchung von Rawson et al zeigten sich innerhalb der Blutgruppe 0 höhere Anti-A Titer als Anti-B Titer. (Rawson & Abelson, 1960, p. 641)

Ausgehend von der Theorie der Immunisierung durch blutgruppenähnliche Substanzen in der belebten Natur implizieren diese Ergebnisse einerseits eine stärkere Antigenität der Substanz

A verglichen mit dem Antigen B, oder eine weitere Verbreitung des Antigen A als des Antigen B. Diese Theorie stützt die Erkenntnis, dass sich in der Entwicklung der Antikörper ebenfalls unterschiedliche Verläufe nachweisen lassen. Bereits in den ersten 2 Lebensjahren zeigten sich in einer Untersuchung von Fong et al. bei Kindern der Blutgruppe 0 und B höhere Anti-A Titer als Anti-B Titer bei Kindern der Blutgruppe A. (Fong, Qaundah, & Taylor, 1974, p. 557)

4.2 UNTERSCHIEDE ABHÄNGIG VON GESCHLECHT

Betrachtet man Immunreaktionen von Männern und Frauen lassen sich einige geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. Frauen haben ein erhöhtes Aufkommen an Autoimmunerkrankheiten wie beispielsweise Multiple Sklerose (2:1), Rheumatoide Arthritis (2:1) oder dem Systemischen Lupus Erythematoses (9:1). Bei Frauen können höhere Immunglobulin Level und eine stärkere Antikörperreaktionen auf exogenen Antigene beobachtet werden. Frauen haben eine geringere Inzidenz für Tumoren, eine bessere Abwehr gegen virale und parasitäre Infektionen und eine schnellere Transplantat-Abstoßung als Männer. (Bouman, Heineman, & Faas, 2005) Durch eine größere Immunkapazität als bei Männern, kommt es bei Frauen zu einer geringeren Infektanfälligkeit aber gleichzeitig zu einer fast doppelt so hohen Rate an Autoimmunerkrankheiten. Frauen haben eine stärkere Immunreaktion auf das Cytomegalievirus und eine geringere Viruslast bei HIV-Infektion. (Rink, Kruse, & Haase, Immunologie für Einsteiger, 2012, S. 247ff) Diesen klinischen Auffälligkeiten liegen geschlechtsspezifische Unterschiede in den Immunsystemen zu Grunde.

In der 1976 publizierten Studie von Grundbacher zeigten sich höhere Anti-A und Anti-B Titer bei Frauen als bei Männern. (Grundbacher, 1976) Bei Untersuchungen von Blutspendern in Brasilien der Blutgruppe 0 konnten ebenfalls niedrigere Titer bei Männern in verschiedenen Altersgruppen ausgemacht werden. (De Franca, Poli, & Ramos, 2011) Mazda et al. berichten über höhere IgG Titer von Anti-A und Anti-B bei Frauen in der Untersuchung japanischer Blutproben hinsichtlich ihrer Isoagglutinititer. (Mazda & Yabe, 2007, S. 40)

Der geschlechtsspezifische Einfluss auf die Immunglobuline konnte bereits in mehreren Untersuchungen belegt werden. In einer Untersuchung von Butterworth, McClellan und Allansmith aus dem Jahr 1967 konnte gezeigt werden, dass innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen signifikante Unterschiede in der Höhe der IgM-Immunglobuline zwischen Män-

nern und Frauen existieren. Es konnten höhere IgM-Level für Frauen innerhalb der Gruppen 10-13 Jährige, 14-19 Jährige und für Erwachsene gefunden werden. (Butterworth, McClellan, & Aklansmith, 1967) Dafür verantwortlich werden hormonelle Effekte auf das Immunsystem gemacht. Der direkte Einfluss von Östrogenen auf die Immunglobulinproduktion wurde von Kanda und Tamaki untersucht. Dabei konnten sie nachweisen, dass die Immunglobulinproduktion bei Menschen von IgG und IgM durch 17 β -Estradiol gesteigert werden kann. (Kanda & Tamaki, 1999, S. 283)

Entgegen den Erwartungen konnten in unseren Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Isoagglutinititer gefunden werden. Mögliche Erklärungen sind folgende.

ES GIBT KEINEN GESCHLECHTSABHÄNGIGEN UNTERSCHIED DER ISOAGGLUTININTITER

Es lassen sich viele Hinweise darauf finden, dass die Höhe der Isoagglutinititer mehr von externen Faktoren und Umwelteinflüssen abhängt als von genetischen Komponenten wie dem Geschlecht. In einer Untersuchung der Isoagglutinititer der Finnischen und Englischen Bevölkerung zeigten sich signifikant höhere Anti-B Titer der finnischen Bevölkerung als in der englischen. (Seppälä, 1969, S. 157). Beim Vergleich unterschiedlicher Ethnien innerhalb eines Landes zeigten Redman et al. 1990 keinen Unterschied zwischen Ethnien innerhalb Großbritanniens. Sie folgerten dass ein Unterschied bezüglich der Isoagglutinititer mehr mit Umweltfaktoren korreliert als mit genetischen Unterschieden. Demzufolge könnten externe Faktoren und Umwelteinflüsse eine höhere Auswirkung auf die Bildung der Isoagglutinititer haben, als geschlechtsspezifische Einflüsse auf das Immunsystem.

ALTERSVERTEILUNG UNGÜNSTIG

In vorangegangenen Studien konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in den Immunsystemen besonders in jungem Alter dargestellt werden. Jain et al. fanden signifikant höhere Isoagglutinititer bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 18 und 30 Jahren. (Jain, Tendulkar, & Rajadhyaksha, 2015)

Aus verschiedenen Untersuchungen lassen sich besonders hormonelle Unterschiede in den Immunsystemen nachweisen. Für die Isoagglutinititer konnte in unserer Untersuchung keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden.

Da die Spiegel der Sexualhormone einem natürlichen altersabhängigen Wandel unterliegen, sollte ein Vergleich der beiden Geschlechter jeweils innerhalb der verschiedenen Altersgruppen durchgeführt werden. Die Untersuchungen aus vorliegender Arbeit haben im Vergleich zwischen Männern und Frauen das Alter nicht berücksichtigt. Betrachtet man das Durchschnittsalter der Kollektive ergibt sich für Männer ein Alter von 61 Jahren und für Frauen von 64 Jahren. Das durchschnittliche Kollektiv der Frauen befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits nach dem Beginn der hormonellen Umstellungsphase und damit unter vermindertem Einfluss durch Östrogen und Progesteron. Ein eventuell bestehender hormonell verursachter Unterschied in den Titern könnte durch ein zu altes Probandenkollektiv verdeckt worden sein.

Aus diesem Grund wurde abschließend eine Auswertung von Titer-Unterschieden bei jüngeren Männern und Frauen angefügt. Es wurden Proben von Menschen geboren 1966 und später nach Geschlecht aufgeteilt und die Titer ausgewertet. Es konnten 87 Proben von männlichen Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 29 Jahren und 53 Blutproben von weiblichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren ausgewertet werden. Es konnten auch in diesem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Isoagglutinititer gefunden werden, allerdings ist die Stichprobenanzahl für eine repräsentative Studie zu gering.

4.3 UNTERSCHIEDE KRANK VS. GESUND

Die Untersuchungen in den Kollektiven Spender und Patienten zeigten, dass für die Blutgruppen A1, A2 und B im NaCl Röhrchentest Spender höhere Isoagglutinititer aufweisen als Patienten. Gleichzeitig zeigt sich, dass in der Blutgruppe B und 0 höhere Titer im IgG-Coombs Test bei Patienten bestehen. Es lässt sich keine eindeutige Aussage bezüglich höherer Isoagglutinititer bei Spendern als bei Patienten treffen.

Auffallend ist, dass höhere Titer in der Gruppe Patienten jeweils im IgG Coombs Test nachgewiesen wurden. In diesem Test werden additiv IgM- und IgG-Antikörper nachgewiesen. Hingegen lassen sich durch die NaCl Teste primär IgM-Antikörper bestimmen.

IgG Isoagglutinine kommen regelhaft auch ohne nachweisbare Immunisierung häufiger in Blutgruppe 0 Individuen als in A-der B-Individuen vor. Aber besonders nach einer Immuni-

sierung durch Übertragung von Blut oder Blutprodukten oder durch eine Schwangerschaft wird die Bildung von IgG-Isoagglutininen stimuliert. Die weite Verbreitung A- und B-ähnlicher Substanzen könnte eine Immunisierung auch durch Injektion biologischer Substanzen, beispielsweise durch Impfungen, fördern. (Dahr, 1988, S. 130f)

Eine mögliche Erklärung für die höheren Titer im IgG-Coombs-Test unter Patienten könnte eine durch Hospitalisierung höhere Exposition und Immunisierung mit Blutgruppen-Antigenen sein.

Hingegen finden sich in den Kochsalztests in allen Blutgruppen Hinweise für höhere Antikörper bei Spendern.

Auch in der Studie Häm-Isoagglutinititer und Immunglobulinwerte bei chirurgisch Kranken und Blutspendern von H. Peter und D. Werny aus dem Jahr 1977 konnten Unterschiede in den Isoagglutinititern bei chirurgisch Kranken und Blutspendern gefunden werden. Allerdings konnte auch hier die Annahme dass Kranke geringere Antikörper aufweisen als Spender nicht bestätigt werden. Es zeigte sich, dass Tumorkranke verglichen mit Blutspendern und Leicht-Kranken einen zwei bis dreimal höheren Antikörpertiter aufweisen. Darüber hinaus konnte ein Anstieg der Titer im Verlauf des Klinikaufenthalts verzeichnet werden. Dies wird von den Autoren durch stimulierende Einflüsse wie etwa Resorptionsvorgänge an geschädigter Magenschleimhaut erklärt. (Peter & Werny, 1977)

Tabelle 1. Vergleich der Isoagglutinititer bei den verschiedenen Krankheitsgruppen und den Blutspendern

	Gesamt	Durchschnittliche Isoagglutinititer bei					
		Blutgruppe 0			Blutgruppe A		Blutgruppe B
		n	anti A ₁	anti B	n	anti B	n anti A ₁
Gruppe I leichter Kranke	60	24	1:129	1:80	30	1:53	6 1:40
Gruppe II konsumierend Kranke	60	36	1:214	1:159	20	1:74	4 1:250
Gruppe III Tumorpatienten	61	30	1:271	1:207	27	1:150	4 1:193
Gruppe IV Blutspender	1181	488	1:95	1:52	562	1:55	131 1:71

ABBILDUNG NACH PETER; S. 657 (PETER & WERNY, 1977)

Das in vorliegender Arbeit untersuchte Kollektiv „Patient“ setzt sich aus chirurgischen Patienten zusammen und schloss Tumorpatienten, hämatologische Erkrankungen und Immun-

supprimierte aus. Die Kollektive der von Peter und Werny publizierten Studie waren folgend definiert:

Gruppe I - leicht Kranke mit unkomplizierten Eingriffen (z.B. Herniotomien, Strumektomien)

Gruppe II - konsumierend Kranke mit schweren Operationen (z.B. M. Crohn, Colitis Ulcerosa)

Gruppe III - Tumorpatienten mit vorwiegend intestinalen Karzinomen

Gruppe IV - gesunde Blutspender

Entsprechend dieser Einteilung lässt sich das in vorliegender Arbeit untersuchte Krankenkollektiv am ehesten der Gruppe I zuordnen. Für die Blutgruppe B konnten auch in der Studie von Peter und Werny höhere Isoagglutinintiter bei Blutspendern als bei leicht Kranken gefunden werden. Entsprechend unserer Untersuchungen konnten in der Blutgruppe 0 kleinere Anti-A1 Titer bei Spendern als bei Kranken gefunden werden.

In der Literatur finden sich Beispiele für Krankheiten die mit einer Änderung der Isoagglutinintiter einhergehen. So haben Kinder mit einer Toxocara Infektion höhere Anti-A und -B Titer. (Klein & Anstee, 2005, S. 131) Bei Hypogammaglobulinämie, dem Wiskott-Aldrich-Syndrom oder auch bei Immunsupprimierten durch Therapie oder Krankheit finden sich verringerte Titer der Isoagglutinine. (Klein & Anstee, 2005, S. 123)

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Verbrauch von Antikörpern durch Krankheiten allgemein oder der Aktivierung des Immunsystems durch Krankheiten und einem resultierenden Überangebot an Antikörpern konnte bisher nicht gefunden werden und entsprechend in unseren Untersuchungen nicht bestätigt werden.

4.4 ALTERSABHÄNGIGE UNTERSCHIEDE

Entgegen der oft verbreiteten Meinung die Isoagglutinintiter würde mit dem Alter abnehmen konnten in unseren Untersuchungen, keine generellen Unterschiede hinsichtlich der Isoagglutinintiter bezüglich des Alters gefunden werden. Es zeigte sich nur für die Blutgruppe A1 höhere Titer im NaCl Röhrchentest und im NaCl Kartentest im Kollektiv jung, sowie für die Blutgruppe A2 im NaCl Kartentest. Für alle anderen Testverfahren und Blutgruppenvergleiche konnte kein statistisch signifikanter Titerunterschied gefunden werden.

Dieses Ergebnis widerspricht der früher oft mitgeteilten Beobachtung, dass die Isoagglutinintiter mit dem Alter abnehmen.

Bereits 1919 publizierte W.M. Happ seine Untersuchungen zu Isoagglutinintitern bei Neugeborenen und Kindern. Er konnte feststellen, dass bei Geburt und innerhalb des ersten Lebensmonats nur selten Isoagglutinine nachweisbar sind. Bereits nach einem Jahr sind die AB0-Antikörper meistens präsent und nach 2 Jahren wie bei Erwachsenen immer vorhanden. (Happ, 1920, S. 333) Das Immunsystem Neugeborener bildet anfangs keine IgG Antikörper, sondern nur geringe Mengen an IgM. Die im Blut von Neugeborenen gefundenen Isoagglutinine sind in erster Linie IgG welche aus dem mütterlichen Blutkreislauf entstammen. Etwa 3-6 Monate nach der Geburt können vom kindlichen Immunsystem selbst gebildete Isoagglutinine nachgewiesen werden. (Issitt, 1998, S. 186) Viele Autoren gehen davon aus, dass bis zum 20. Lebensjahr der Titer sein höchstes Niveau erreicht und mit zunehmendem Alter wieder abnimmt. (Gathof & Gathof, 1969)

1929 erklärten Thomsen und Kettel, dass die Isoagglutinintiter sich mit zunehmendem Alter reduzieren und eine kontinuierliche Abnahme mit steigendem Patientenalter zu beobachten ist. (Thomsen & Kettel, 1929, S. 68) E. Bühler veröffentlichte 1935 auf der Tagung der deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft in Jena, dass die Isoagglutinine erst in den ersten Monaten manifest werden und mit Sicherheit erst im 3. Lebensjahr einer Blutgruppe zugeordnet werden können. Sie würden während der ersten Jahre an Stärke zunehmen bis zu ihrer maximalen Ausbildung in der 2. Hälfte des ersten Jahrzehntes und dann wieder gleichmäßig abnehmen. Im 90. Lebensjahr gleiche sich ihr Wert wieder 0 an. (Bühler, 1935)

Hingegen existieren neuere Untersuchungen in denen keine Unterschiede der Titerhöhen abhängig vom Alter nachweisbar sind. Rieben et al. konnten in keinem der 4 Agglutinationstest (Anti A für Blutgruppe 0 und B, Anti B für Blutgruppe 0 und A) einen signifikanten altersabhängigen Unterschied finden. Auch zeigten sich keine altersabhängigen Unterschiede im Auftreten der Antikörperklassen. (Rieben, Buchs, Flückinger, & Nydegger, 1991, p. 611)

In Publikationen zur Erforschung des Immunsystems lassen sich Hinweise auf das Abnehmen von Antikörpertitern mit dem Alter finden. Es zeigen sich Veränderungen des Immunsystems mit zunehmendem Alter, die mit einem Rückgang der humoralen und zellvermittelten Immunität einhergehen. (Woodland & Blackman, 2006, S. 303) Klinisch äußert sich dies in einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem geringeren Ansprechen auf Impfungen bei älteren Menschen. Es konnte in Studien belegt werden dass die Antikörperkonzentration nach Impfungen

im Alter stark abfallen. Für Tetanus zeigte sich ein relativ stabiles Level bis zum Alter von 40 Jahren. Danach zeigte sich als Reaktion auf eine Impfung eine stetige Minderung der Antikörperkonzentration. (Hainz, Jenewein, Asch, Pfeiffer, & Berger, 2005, S. 3233f)

Die mit dem Alter einhergehenden Veränderungen im Immunsystem, die sogenannte Immunoseneszenz, lassen veränderte Antikörpertiter und veränderte Isoagglutinintiter mit steigendem Alter vermuten. In unseren Untersuchungen konnten wir aber keine Abnahme der Isoagglutinintiter mit steigendem Alter nachweisen.

Mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse sind folgende:

ZU GERINGE ALTERSVERTEILUNG IN UNSEREM PROBANDENKOLLEKTIV

Die Untersuchungen von Thomsen und Kettel aus dem Jahr 1929 sowie von Bühler aus dem Jahr 1935 beobachteten eine stetige Abnahme der Titer mit steigendem Alter und schließlich eine Annäherung an 0 im Alter von 90 Jahren. (Bühler, 1935) (Thomsen & Kettel, 1929) In unserer Untersuchung wurden zwei Kollektive, Jung und Alt, hinsichtlich der Isoagglutinintiter verglichen. Das Kollektiv der Jungen hat ein Durchschnittsalter von 47 Jahren, das Kollektiv der Alten ein Durchschnittsalter von 82 Jahren und beinhaltet Probanden ab dem Geburtsjahr 1936. Beim Vergleich dieser Kollektive zeigten sich keine allgemeinen Unterschiede hinsichtlich der Titerhöhe. Auf Der Maur et al. konnten ebenfalls keine allgemeine altersabhängige Abnahme der Isoagglutinintiter erkennen, sondern beschreiben stabile Titerhöhen bis zum Alter von 80 Jahren. Allerdings zeigten sich in ihren Untersuchungen ein signifikanter Abfall der Isoagglutinintiter zwischen der Gruppe der 80 bis 90 Jährigen und der Gruppe der 90 bis 97 Jährigen. (Auf der Maur, Hodel, & Nydegger, 1993, S. 917). Davon ausgehend, dass erst im hohen Alter ein signifikanter Unterschied besteht, wird in unserem Kollektiv "Alt", welches Probanden ab dem Alter von 76 Jahren beinhaltet, ein möglicher Unterschied verwischt und nicht abgebildet. Um eine Entwicklung der Titer im hohen Alter abzubilden, wäre eine Untersuchung in Kollektiven kleinerer Altersabstufungen interessant.

UNTERSCHIEDLICHE AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR PROBANDENKOLLEKTIV

In unserer Untersuchung wurden Probanden mit hämatologischer oder onkologischer Erkrankung ausgeschlossen. Verglichen mit den Ergebnissen von Thomsen und Kettel oder Bühler wurde in deren Probandenkollektiv keine Auswahl hinsichtlich immunologischer Anamnese

getroffen. Ein geringerer Isoagglutinintiter im Alter könnte mit einer erhöhten Prävalenz von hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen mit steigendem Alter zusammenhängen und deren immunologischen Einfluss widerspiegeln. Unterschiede in den Isoagglutinintitern könnten zwar in den verschiedenen Altersgruppen detektiert worden sein, aber weniger auf das biologische Alter zurückzuführen als durch vermehrt im Alter auftretende Krankheiten ausgelöst worden sein. Da in unserem Kollektiv solche Einflussfaktoren ausgeschlossen wurden, konnte ein durch immunologische oder hämatologische Erkrankungen aufgetretener Isoagglutinintiterunterschied, nicht gemessen werden.

VERÄNDERTE ANTIGENEXPOSITION RESULTIERT IN UNTERSCHIEDEN IM IMMUNSYSTEM

Der Antigenkontakt ist der größte beeinflussende Faktor auf die Antikörperproduktion. Die Konfrontation mit Antigenen hat sich im Laufe der Generationen stark verändert. Die verringerte Familiengröße, Verbesserungen in Hygiene und Gesundheitswesen führen zu einer Verringerung des Antigenkontakts und zu einem verminderten Stimulus für die Antikörperproduktion. Die Generation der heute 90-Jährigen war im Laufe ihres Lebens einem viel größeren Spektrum an Keimen und antigenen Stimuli ausgesetzt als die heute 20-Jährigen. Dementsprechend könnte ein Rückgang der Antikörperproduktion mit dem Alter zwar stattgefunden haben, allerdings im Vergleich zu den heute Jungen ist dieser nicht ersichtlich, da deren Antikörper-Level von Anfang an geringer ist. Ein eigentlich mit dem Alter abnehmender Titer könnte also durch veränderte Umwelteinflüsse kaschiert werden.

Dieser Theorie entspricht eine Untersuchung zum Vergleich der Isoagglutininlevel in Japan, Laos und Thailand von 1986 und 2001. (Mazda & Yabe, 2007) Dabei wurden die ABO Antikörpertiter von Blutspendern gemessen und miteinander verglichen. Davon ausgehend, dass Umweltfaktoren die Titerhöhe beeinflussen, sind in der Untersuchung ein hoch entwickeltes Land, Japan, einem sich entwickelnden Land wie Laos gegenübergestellt worden. In Japan konnte von 1986 bis 2001 ein Rückgang der Anti-A und Anti-B Titer verzeichnet werden. Dafür ursächlich wird der Wandel in der japanischen Gesellschaft gemacht. Es hat eine Westernisierung insbesondere hinsichtlich der Ernährung stattgefunden, eine Umstellung von traditionellen Gerichten zu zunehmend prozessierter Nahrung. Die gemessenen Antikörpertiter in der laotischen Population entsprechen weitestgehend den Titern der japanischen Bevölkerung in der Messung von 1986. Im Gegensatz zur japanischen Bevölkerung hat sich in Laos

noch keine Umstellung auf westliches Essen verbreitet. In Laos wird großteils noch mit unprozessierter Nahrung gekocht.

Ein von Bühler beschriebener Unterschied der Isoagglutinintiter von Jungen zu Alten könnte demnach einen tatsächlichen altersabhängigen Rückgang widerspiegeln. Im Vergleich zum Kollektiv Jung fällt der Rückgang allerdings nicht auf, da die generationsspezifischen externen Einflüsse auf das Immunsystem einem altersabhängigen Unterschied entgegen stehen. Also bei gleichen Ernährungsgewohnheiten früher Junge höhere Isoagglutinintiter hatten als Alte. Heute, durch veränderte Ernährung in der Prägungsphase, Junge niedrigere Titer haben als Alte, deren Immunsystemprägung noch durch alte Ernährungsgewohnheiten stattfand.

STUDIENDESIGN

Neuere Untersuchungen deuten daraufhin, dass interindividuelle Unterschiede bezüglich der Titerhöhe eine größere Rolle spielen als das Alter. Ob aber im Rahmen der individuellen Disposition Veränderungen hinsichtlich des Alters bestehen, könnte nur in einem longitudinalen Studiendesign herausgefunden werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Wahrscheinlich auf Grund einer dauernden Immunisierung durch blutgruppenähnliche Substanzen in der Natur und unserer Darmflora, kommt es bei jedem Menschen zur Ausbildung von Blutgruppenantikörpern gegen jene Blutgruppenmerkmale, die er selbst nicht auf seinen Körperzellen exprimiert. Die regelhaft bei allen Menschen vorkommenden Isoagglutinine bilden die sogenannte AB0-Barriere, die Grundlage dafür, dass Blut und Organe nur AB0-kompatibel transfundiert oder transplantiert werden dürfen.

Die Menge der Isoagglutinine ist interindividuell sehr unterschiedlich und scheint von exogenen Faktoren wie hygienischen Umständen, Immunstatus, Alter, Immunisierung durch Schwangerschaft und Transfusion, Infektionen, Medikamente usw. mit beeinflusst zu werden.

In vorliegender Arbeit wurden zunächst 449 Blutproben von Blutspendern und Patienten nach vier unterschiedlichen Methoden hinsichtlich der Isoagglutinititer untersucht und miteinander verglichen. In einem weiteren Schritt wurden die Proben in Kollektive eingeteilt und Unterschiede der Titerhöhen in Abhängigkeit von Blutgruppe, Geschlecht, Alter und Immunstatus untersucht. Es wurden im Anschluss Normwerte für die Titerhöhen entsprechend der Kollektive festgelegt.

Die Arbeit entstand in Zusammenarbeit von Andrea Hennig (Geb. Weingandt) und Anna Oßwald, die die praktischen Versuche gemeinsam durchgeführt haben. Vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Vergleich der Titer entsprechend der festgelegten Untersuchungskollektive.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

Es lassen sich Aussagen bezüglich der Isoagglutinititer in Abhängigkeit von der Blutgruppe treffen. Die Titerhöhe ist von der jeweiligen Blutgruppe abhängig.

Hypothese 1	BG 0, Anti-B	>	BG A1, Anti-B Titer
	BG 0, Anti-B	>	BG A2, Anti-B Titer
Hypothese 2	BG 0, Anti-A1 und Anti-A2 Titer	>	BG B, Anti-A1 und Anti-A2 Titer
Hypothese 3	BG 0, Anti-A1	>	BG 0, Anti-B
Hypothese 4	BG A2, Anti-B	>	BG A1, Anti-B
Hypothese 5	BG B, Anti-A1	>	BG A1, Anti-B

ABBILDUNG: ERGEBNISSE DER BLUTGRUPPENVERGLEICHE

Es lässt sich kein Unterschied in den Titerhöhen zwischen Mann und Frau erkennen. Die Annahme dass Frauen höhere Isoagglutinititer haben als Männer konnte nicht bestätigt werden.

Es lässt sich kein Unterschied in den Titerhöhen zwischen Jung und Alt erkennen. Die oft publizierte Aussage dass Alte geringere Isoagglutinititer als Junge haben konnte nicht bestätigt werden.

Es lässt sich kein Unterschied in den Titerhöhen zwischen Spender und Patienten finden. Die Annahme, dass auf Grund von Belastungszuständen des Immunsystems Kranke geringere Isoagglutinititer aufweisen als Gesunde, konnte nicht bestätigt werden.

Die häufig angenommenen Unterschiede hinsichtlich der Isoagglutinititer konnten in der Arbeit nicht belegt werden. Es zeigte sich dass insbesondere die Aussage über altersabhängige Titerhöhen nur schwach belegt sind, widersprüchliche Studien publiziert wurden und fälschlicherweise als Tatsache aufgefasst wurden.

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Titerhöhen existieren. Die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und Gesundheitsstatus können nicht als Richtinstanzen zur Einschätzung der Isoagglutininhöhe herangezogen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Auf der Maur, C., Hodel, M., & Nydegger, U. (1993). Age dependency of ABO histo-blood group antibodies: reexamination of an old dogma. *Transfusion*, 33 (11), 915-918.
- Benedum, J. (1988). Die Entwicklung der Bluttransfusion. In C. Mueller-Eckhardt (Hrsg.), *Transfusionsmedizin*. Berlin: Springer.
- Bernstein, F. (1930). Über die Erbllichkeit der Blutgruppen. *Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre*, 54 (1), 400-426.
- Böttger, E., & Kayser, F. (2010). Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Thieme.
- Bouman, A., Heineman, M., & Faas, M. (2005). Sex hormones and the immune response in humans. *Human reproduction update*, 11 (4), 411-423.
- Bouman, A., Schipper, M., Heineman, M., & Faas, M. (2004). Gender differences in the non-specific and specific immune response in humans. *American journal of reproductive immunology*, 52 (1), 19-26.
- Bryan, C. F. (1998). Transplantation rate of the blood group B waiting list is increased by using A2 and A2B Kidneys. *Transplantation* (66), 1714-1717.
- Bücherl, C. (2012). *Blutspende & Plasmaspende*. Abgerufen am 2015 von <http://www.blutspende-plasmaspende.de/zulassung-ausschluss/kriterien-fur-zulassung-ausschluss-vom-blutspenden/>
- Bühler, E. (1935). Untersuchungen über die Erbllichkeit des Isoagglutinintiters. *Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre*, 70 (1), 463-467.
- Bundesärztekammer. (2010). *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten*. Abgerufen am 2015 von www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf
- Buselmaier, W. (2012). *Biologie für Mediziner*. Heidelberg: Springer.
- Butterworth, M., McClellan, B., & Aklansmith, M. (1967). Influence of Sex on Immunglobulin Levels. *Nature*, 214, 1224-1225.
- Chuang, J., Hung, C., Chang, S., Chou, T., & Lee, P. (2008). Does Immunosuppressive Pharmacotherapy Affect Isoagglutinin Titers? *Transplantation Proceedings*, 40 (8), 2685-2687.
- Czerwinski, E., Glameyer, T., & Schmid, G. (1998). *Immunhämatologische Untersuchungen* (Bd. 3. Auflage). Liederbach: Dada Behring Vertriebs GmbH.
- Dahr, W. (1988). Blutgruppen von Erythrozyten. In C. Mueller-Eckhardt (Hrsg.), *Transfusionsmedizin* (S. 123-155). Heidelberg: Springer.
- De Franca, N., Poli, M., & Ramos, P. d. (2011). Titers of ABO antibodies in group O blood donors. *Revista Brasileira de Hematologia a Hemoterapia*, 33 (4), 259-262.

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. (2004). Stellungnahme der Sektion „Transplantation und Zelltherapie“ zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen mit Blutgruppendifferenz. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 31, 56-60.

DiaMed AG. (2015). *Testerythrozyten für das ID-Micro Typing System für Serumgegenprobe und Antikörpersuchtest: ID-DiaCell AB0 / I, II und ID-DiaCell AB0 / I, II, III. (Packungsbeilage).*

Dörner, K. (2013). *Klinische Chemie und Hämatologie* (8. Ausg.). Stuttgart: Thieme.

Eckstein, R., & Zimmermann, R. (2010). *Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin* (6. Ausg.). München: Urban & Fischer.

Economidou, J., Manousos, O., Trichopoulos, D., Triantaphyllidis, J., Tsicricas, T., & Merikas, G. (1979). Serum immunoglobulins in a rural and an urban population of Greece with special reference to immunoglobulin A. *Journal of Clinical Pathology*, 32, 1140-1143.

Ferencik, M., Rovinsky, J., Matha, V., & Herold, M. (2006). *Kompendium der Immunologie*. Wien: Springer.

Flegel, W., & Wagner, F. (2010). Blutgruppen: Alloantigene auf Erythrozyten. In V. Kiefel (Hrsg.), *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie* (4. Ausg., S. 133-167). Berlin: Springer.

Fong, S., Qaquadah, B., & Taylor, W. (1974). Developmental Patterns of AB0 Isoagglutinins in Normal Children Correlated with the Effects of Age, Sex, and Maternal Isoagglutinins. *Transfusion*, 14 (6), 551-559.

Funk, M., & Volz-Zang, C. (2010). *Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010*. Langen: Paul-Ehrlich-Institut.

Gathof, G., & Gathof, A. (1969). *Das ABO - und das Rh - System Antigene und Antikörper* (Bd. 2. Auflage). New Jersey: Ortho Diagnostics.

Genberg, H., Kumlien, G., Wennberg, L., & Tyden, G. (2010). Isoagglutinin adsorption in AB0-incompatible transplantation. *Transfusion and apheresis science*, 43 (2), 231-235.

Gonzales-Quintela, A., Alende, R., Gude, F., & Campos, J. (2008). Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clinical and experimental immunology*, 151 (1), 42-50.

Goronzy, J., & Weyand, C. (2005). T cell development and receptor diversity during aging. *Current opinion in immunology*, 17 (5), 468-475.

Grimm, T. (2011). Genetischer Abstammungs- und Identifikationsnachweis. In J. Murken, T. Grimm, E. Holinski-Feder, & K. Zerres (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Humangenetik* (S. 374-382). Stuttgart: Thieme.

Grundbacher, F. (1976). Genetics of Anti-A and Anti-B Levels. *Transfusion*, 1, 48-55.

Guthoff, M., Wernet, D., Steurer, W., & Heyne, N. (2009). AB0-inkompatible Nierentransplantation-Fall 13/2009. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134 (50), 2577.

Haas, R., & Kronenwett, R. (2005). *Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

- Hainz, U., Jenewein, B., Asch, E., Pfeiffer, K., & Berger, P. (2005). Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 23 (25), 3232-3235.
- Happ, W. (1920). Appearance of isoagglutinins in infants and children. *Journal of Experimental Medicine*, 2, 313-334.
- Haynes, B., Markert, M., Sempowski, G., Patel, D., & Hale, L. (2000). The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annual Review of Immunology*, 18, 529-560.
- Hosoi, E. (2008). Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *The Journal of Medical Investigation* (55), 174-182.
- International Society of Blood Transfusion. (2016). *Table of blood group antigens*. Retrieved 2016 from http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics/Updates/Table_of_blood_group_antigens_within_systems_v5_151222.pdf
- Issitt, P. (1998). *Applied blood group serology* (4 Ausg.). Durham, North Carolina: Montgomery Scientific Publications.
- Itchikawa, Y. (1959). A study of the iso-agglutinin titres in the sera of australian subjects. *Japanese journal of medical science & biology*, 12, 121-127.
- Jain, P., Tendulkar, A., & Rajadhyaksha, S. (2015). Antibody titres in Group O donors by microplate method - 3 rd annual conference of ISTM, TRANSMEDCON, 2014, Ahmedabad. *Asian Journal of Transfusion Science*, 9 (3), 45-119.
- Jakubowski, H. (10. 06 2014). *The College of Saint Benedict/Saint John's University*. Von <http://employees.csbsju.edu/HJAKUBOWSKI/CLASSES/CH331/CHO/BLOODGPAG.GIF> abgerufen
- Kanda, N., & Tamaki, K. (1999). Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *The Journal of Allergy and clinical Immunology*, 103, 282-288.
- Kaufmann, S. (2012). Antikörper und ihre Antigene. In S. Suerbaum, H. Hahn, G. Burchard, S. Kaufmann, T. Schulz, & T. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 46-59). Heidelberg: Springer.
- Kaufmann, S. (2012). T-Zellen. In S. Suerbaum, H. Hahn, G. Burchard, S. Kaufmann, T. Schulz, & T. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 74-88). Heidelberg: Springer.
- Kaufmann, S. (2012). Zellen des Immunsystems. In S. Suerbaum, H. Hahn, G.-D. K. Burchard, & T. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 38-42). Heidelberg: Springer.
- Klein, H., & Anstee, D. (2005). *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine* (11 Ausg.). Bristol: Blackwell Publishing.
- Koolman, J., & Röhm, K.-H. (2003). Taschenatlas der Biochemie. Stuttgart: Thieme.
- Krenzien, F., Edtinger, K., & Tullius, S. (2014). Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation: Altersadaptierte Immunsuppression. *Deutsches Ärzteblatt*, 111 (9), 351-352.

- Kretschmer, V., Gombotz, H., & Rump, G. (2007). *Transfusionsmedizin - Klinische Hämotherapie*. Stuttgart: Thieme.
- Kubaneck, B. (1988). Therapie mit Erythrozyten. In C. Mueller-Eckhardt (Hrsg.), *Transfusionsmedizin* (S. 322-347). Heidelberg: Springer.
- Landsteiner, K. (1962). The Specificity of Serological Reactions. *Dover Publications* , S. 85.
- Landsteiner, K. (1901). Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wiener klinische Wochenschrift* , 14 (46), 1132-1134.
- Lapierre, Y., Rigal, D., Adam, J., Josef, D., Meyer, F., Greber, S., et al. (1990). The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. *Transfusion* , 30 (2), 109-113.
- Linton, P., & Dorshkind, K. (2004). Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature immunology* , 5 (2), 133-139.
- Löffler, G., & Petrides, P. (2007). *Biochemie und Pathobiochemie* (8 Ausg.). Heidelberg: Springer.
- Maddison, S., & Reimer, C. (1976). Normative values of serum immunoglobulins by single radial immunodiffusion: a review. *Clinical Chemistry* , 22 (5), 594-601.
- Makinodan, T. (1998). Studies on the Influence of Age on Immune Response to Understand the Biology of Immunosenescence. *Experimental Gerontology* , 33 (1-2), 27-38.
- Marguerite, M. (1979). An overview of immune aging. *Mechanisms of Ageing and Development* , 9, 39-59.
- Mathis, S. (2010). IgG Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation. *Transplantationsmedizin* , 22, 309-318.
- Mazda, T., & Yabe, R. (2007). Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian, and Thai populations. *Immunohematology* , 23 (1), 38-41.
- McDonnell, M., Hannam, S., & Devane, S. (1998). Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* , 78, F220-F221.
- Medion Diagnostics AG. (2006). Medion Diagnostics AG. Neutr-AB® II (Packungsbeilage).
- Muntau, A. (2003). *Intensivkurs Pädiatrie* (3 Ausg.). München: Urban & Fischer.
- Neppert, J. (1988). Immunologische Grundlagen. In C. Mueller-Eckhardt (Hrsg.), *Transfusionsmedizin* (S. 79-97). Heidelberg: Springer.
- Neumann, J. (2008). *Immunbiologie: Eine Einführung*. Berlin: Springer.
- Nickolaus, B. (2010). Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Ein Engpass an Blut ist absehbar. *Deutsches Ärzteblatt* (37), 1748-1749.
- Nydegger, U., Tevæarai, H., Berdat, P., Rieben, R., Carrel, T., Mohacsi, P., et al. (2005). Histo-blood group antigens as allo- and autoantigens. *Annals of the New York Academy of Sciences* , 1050, 40-51.

- Palcic, M., Seto, N., & Hindsgaul, O. (2001). Natural and recombinant A and B gene encoded glycosyltransferases. *Transfusion Medicine* , 11 (4), 315-323.
- Peter, H., & Werny, D. (1977). Häm-Isoagglutinititer und Immunoglobulinwerte bei chirurgisch Kranken und Blutspendern. *Klinische Wochenschrift* , 55 (13), 657-658.
- Prokop, O., & Göhler, W. (1986). *Die menschlichen Blutgruppen* (5. Ausg.). Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., & Deutzmann, R. (2006). *Biochemie*. Stuttgart: Thieme.
- Rawson, A., & Abelson, N. (1960). Studies of Blood Group Antibodies: IV. Physicochemical Differences Between Isoanti-A,B and Isoanti-A or Isoanti-B. *The Journal of Immunology* , 85, 640-647.
- Redman, M., Malde, R., & Contreras, M. (1990). Comparison of IgM and IgG anti-A and anti-B levels in Asian, Caucasian and Negro donors in the North West Thames Region. *Vox Sanguinis* , 59 (2), 89-91.
- Renz-Polster, H., & Krautzig, S. (2011). *Basislehrbuch Innere Medizin* (4. Ausg.). München: Elsevier Verlag.
- Rieben, R., Buchs, J., Flückinger, E., & Nydegger, U. (1991). Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories. *Transfusion* , 31 (7), 607-615.
- Rink, L., & Ibs, K. (2001). Das Immunsystem im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie + Geriatrie* , 34 (6), 480-485.
- Rink, L., Kruse, A., & Haase, H. (2012). *Immunologie für Einsteiger*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Rydberg, L. (2001). ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfusion Medicine* , 11 (4), 325-342.
- Salama, A. (2010). Immunreaktionen gegen Erythrozyten. In V. Kiefel (Hrsg.), *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie* (S. 79-90). Heidelberg: Springer.
- Schöler, H. (2003). Das Potential von Stammzellen - Ist der Mensch regenerierbar? *Naturwissenschaftliche Rundschau* , 10, 525-539.
- Schönhage, K. (2005). *Particle Gel Immuno Assay (ID-PaGIA) zum Nachweis von anti-IgA Antikörpern*. Berlin: Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät-Universitätsklinikum Charité.
- Schütt, C. (2011). Was gehört zum Immunsystem? In C. Schütt, & B. Bröker (Hrsg.), *Grundwissen Immunologie* (S. 2-21). Heidelberg: Springer.
- Seppälä, I. (1969). Comparison of strength of isoagglutinin titres in English and Finnish populations. *Journal of Medical Genetics* , 6, 157-158.
- Snyder, L.-H. (1924). The inheritance of blood groups. *Genetics* , 9, 465-478.
- Springer, G., Horton, R., & Forbes, M. (1959). Origin of anti-human blood group B agglutinins in white leghorn chicks. *The Journal of Experimental Medicine* , 110 (2), 221-244.

- Stenzel, B. Z. (2011). Ein polytraumatisierter Patient mit der Blutgruppe Bombay. *Hämotherapie* (16), 19.
- Storry, J., & Olsson, M. (2009). The AB0 blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology* , 25 (2), 48-59.
- Strobel, E. (2004). Hämolytische Transfusionsreaktionen. *Hämotherapie* (2), 5-29.
- Svensson, L., Rydberg, L., de Mattos, L., & Henry, S. (2009). Blood group A1 and A2 revisited: an immunochemical analysis. *Vox Sanguinis* , 96, 56-61.
- Thomsen, O., & Kettel, K. (1929). The titers of human isoagglutinins and corresponding red cell receptors at different ages. *Zeitschrift für Immunitätsforschung und Experimentelle Therapie* , 63, 67-93.
- Utsuyama, M., & Hirokawa, K. (1989). Hypertrophy of the thymus and restoration of immune functions in mice and rats by gonadectomy. *Mechanisms of Ageing and Development* , 47 (3), 175-185.
- Voet, D., & Voet, J. (1995). *Biochemistry* (2. Ausg.). New York: John Wiley & Sons, INC.
- Watkins, W. (2001). The AB0 blood group system: historical background. *Transfusion medicine* (11), 243-65.
- Weinstein, Y., Ran, S., & Segal, S. (1984). Sex associated differences in immune response. *The Journal of Immunology* , 132 (2), 656-661.
- Whitacre, C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* , 2, 777-780.
- Woodland, D., & Blackman, M. (2006). Immunity and age: living in the past? *Trends in Immunology* , 27 (7), 303.
- Yamamoto, F. (2011). Cloning and regulation of the AB0 genes. *Transfusion Medicine* , 11, 281-294.

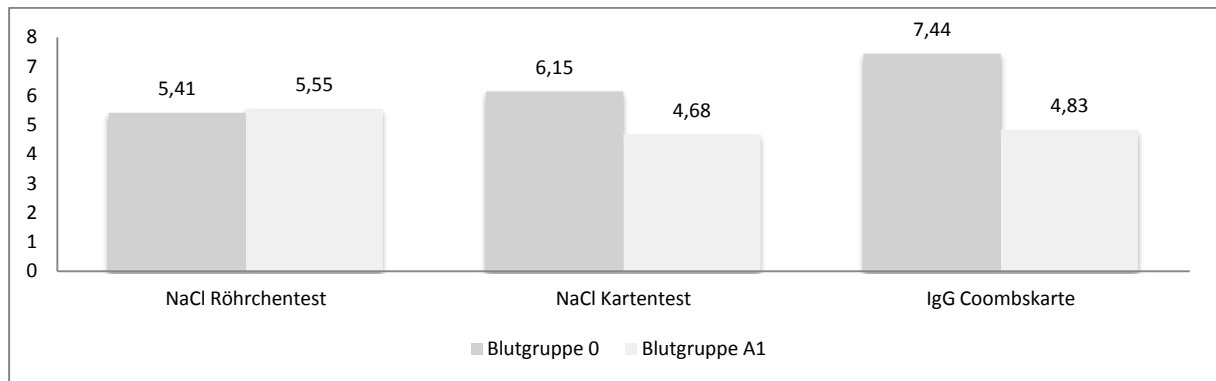
7. ANHANG TABELLENWERK UND ROHDATEN

VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A1

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A1

BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A1	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,41	6,15	7,44	Mittelwert	5,55	4,68	4,83
Median	5	6	8	Median	5	5	5
Max	9	12	13	Max	10	11	11
SAW	1,5689	1,9031	1,7873	SAW	1,7260	1,9567	1,9407
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,0837		Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001			

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A1

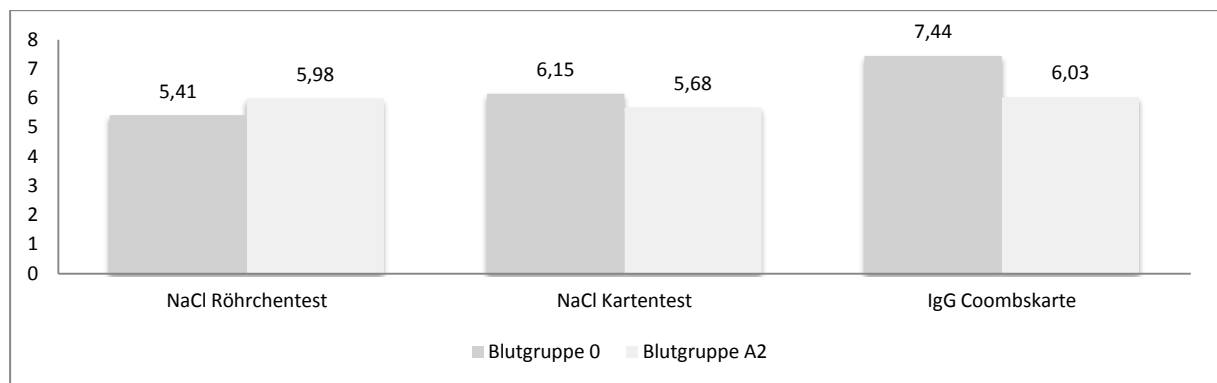


VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A2

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A2

BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A2	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,41	6,15	7,44	Mittelwert	5,98	5,68	6,03
Median	5	6	8	Median	6	6	6
Max	9	12	13	Max	10	10	10
SAW	1,5689	1,9031	1,7873	SAW	1,6403	1,7118	1,6704
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Signifikant, P=0,007		Nicht signifikant, P=0,092		Signifikant, P<0,001			

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE A2



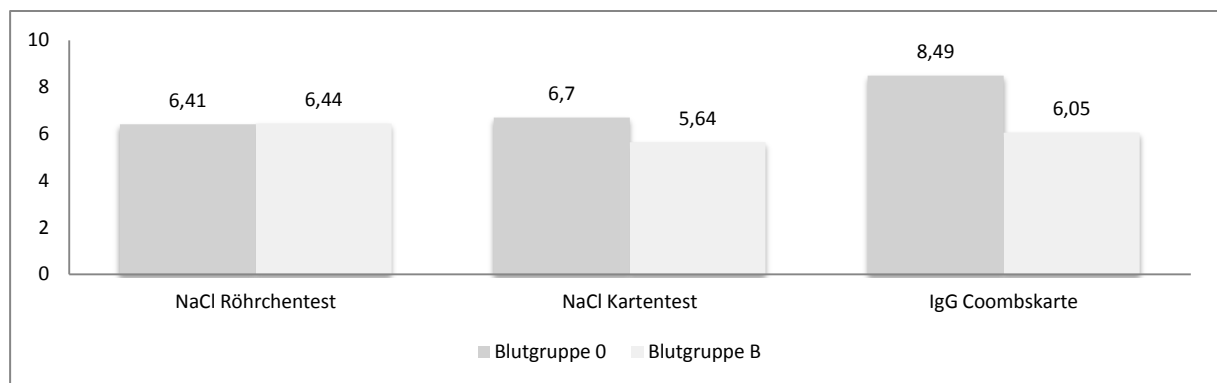
VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE B	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,41	6,70	8,49	Mittelwert	6,44	5,64	6,05
Median	6	7	9	Median	6	6	6
Max	10	10	10	Max	10	9	10
SAW	1,5810	1,8761	1,8084	SAW	1,5549	1,5112	1,5830
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte		
Nicht signifikant, P=0,906		Signifikant, P<0,001			Signifikant, P<0,001		

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER



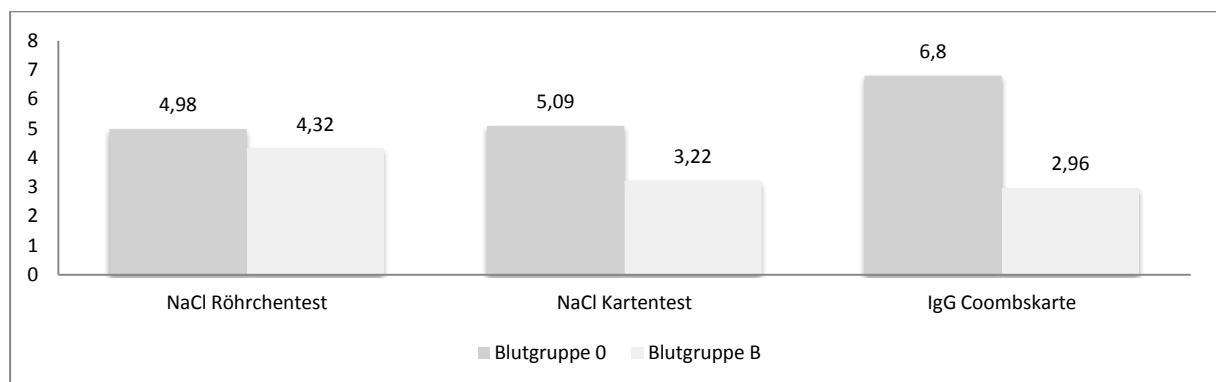
VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B

ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE B	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,98	5,09	6,80	Mittelwert	4,32	3,22	2,96
Median	5	5	7	Median	4	3	3
Max	9	10	10	Max	10	8	8
SAW	1,7837	2,2505	2,6071	SAW	1,5888	1,9622	2,0101
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte		
Signifikant, P=0,002		Signifikant, P<0,001			Signifikant, P<0,001		

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 MIT BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

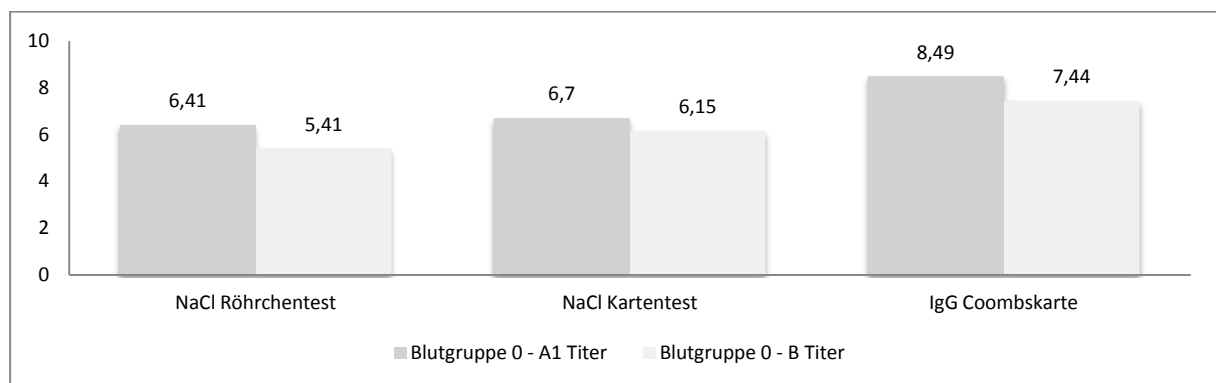


VERGLEICH ANTI-A1 TITER MIT ANTI-B TITER INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 ANTI-A1 TITER MIT ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE 0	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	6,41	6,70	8,49	Mittelwert	5,41	6,15	7,44
Median	6	7	9	Median	5	6	8
Max	10	10	10	Max	9	12	13
SAW	1,5810	1,8761	1,8084	SAW	1,5689	1,9031	1,7873
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Signifikant, P<0,001		Signifikant, P=0,006		Signifikant, P<0,001			

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE 0 ANTI-A1 TITER MIT ANTI-B TITER

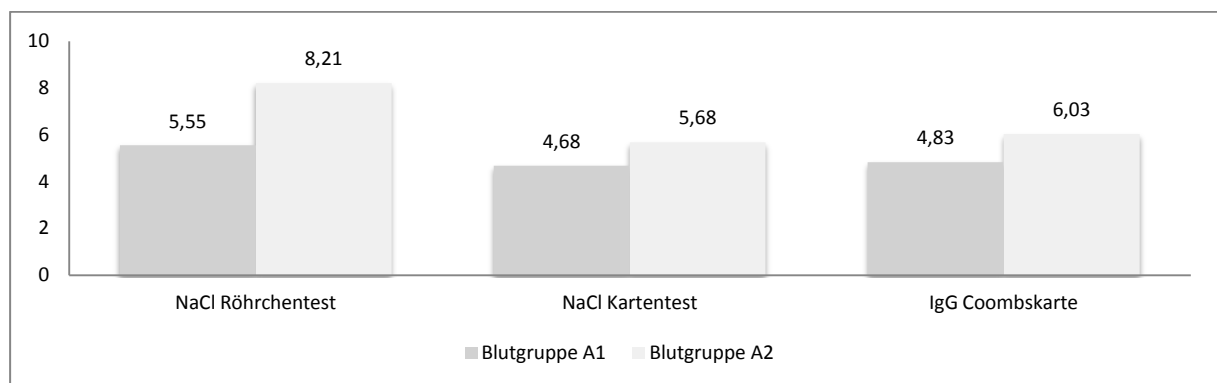


VERGLEICH BLUTGRUPPE A1 MIT BLUTGRUPPE A2

TABELLE: VERGLEICH BLUTGRUPPE A1 MIT BLUTGRUPPE A2

BLUTGRUPPE A1	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A2	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,55	4,68	4,83	Mittelwert	8,21	5,68	6,03
Median	5	5	5	Median	6	6	6
Max	10	11	11	Max	9	10	10
SAW	1,7260	1,9567	1,9407	SAW	1,6400	1,7118	1,6704
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte		
Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001			Signifikant, P<0,001		

DIAGRAMM: VERGLEICH BLUTGRUPPE A1 MIT BLUTGRUPPE A2

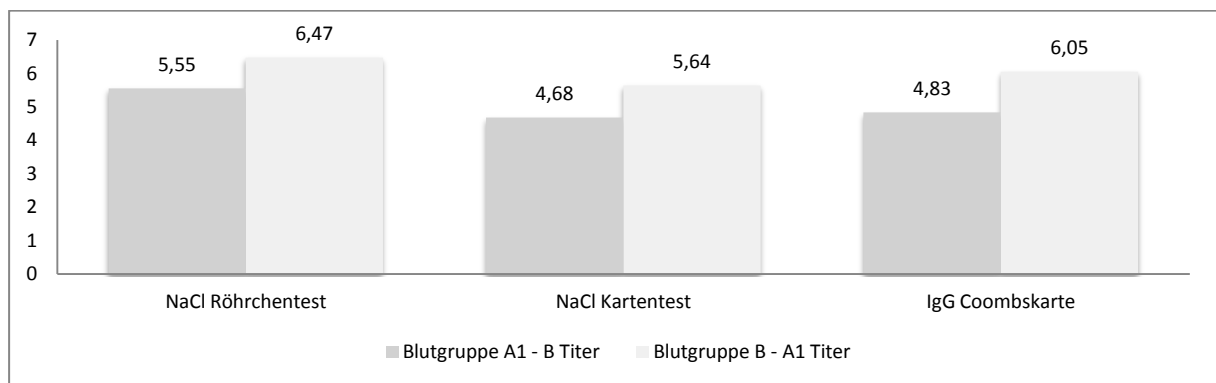


VERGLEICH ANTI-B TITER BLUTGRUPPE A1 MIT ANTI-A1 TITERN BLUTGRUPPE B

TABELLE: VERGLEICH ANTI-B TITER BLUTGRUPPE A1 MIT ANTI-A1 TITER BLUTGRUPPE B

BLUTGRUPPE A1	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE B	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	5,55	4,68	4,83	Mittelwert	6,44	5,64	6,05
Median	5	5	5	Median	6	6	6
Max	10	11	11	Max	10	9	10
SAW	1,7260	1,9567	1,9407	SAW	1,5549	1,5112	1,5830
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte		
Signifikant, P<0,001		Signifikant, P<0,001			Signifikant, P<0,001		

DIAGRAMM: VERGLEICH ANTI-B TITER BLUTGRUPPE A1 MIT ANTI-A1 TITER BLUTGRUPPE B

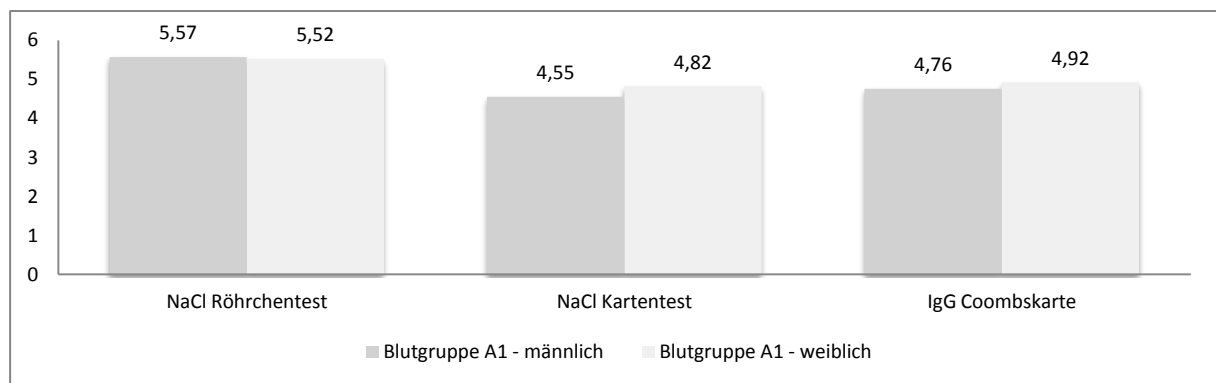


VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

BLUTGRUPPE A1 M	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE A1 W	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,57	4,55	4,76	Mittelwert	5,52	4,82	4,92
Median	6	4	5	Median	5	5	5
Max	9	9	9	Max	10	11	11
SAW	1,4998	1,6667	1,6256	SAW	1,9716	2,2560	2,2663
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,738		Nicht signifikant, P=0,729		Nicht signifikant, P=0,993			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

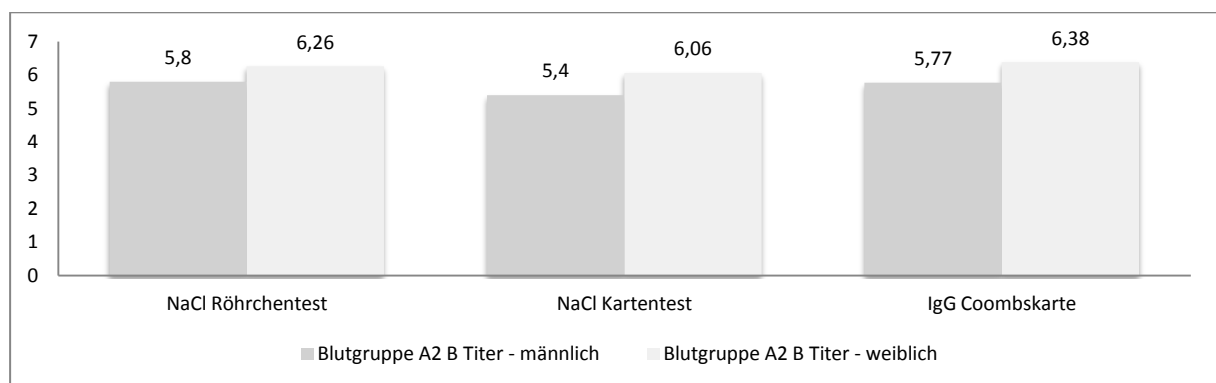


VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

BLUTGRUPPE A2 M	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A2 W	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,80	5,39	5,77	Mittelwert	6,26	6,06	6,38
Median	5	5	6	Median	6,0000	6	6
Max	9	9	9	Max	10,0000	10	10
SAW	1,5653	1,6867	1,6785	SAW	1,7628	1,6863	1,6091
NaCl Röhrchen			NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte		
Nicht signifikant, P=0,160			Signifikant, P=0,039		Nicht signifikant, P=0,084		

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

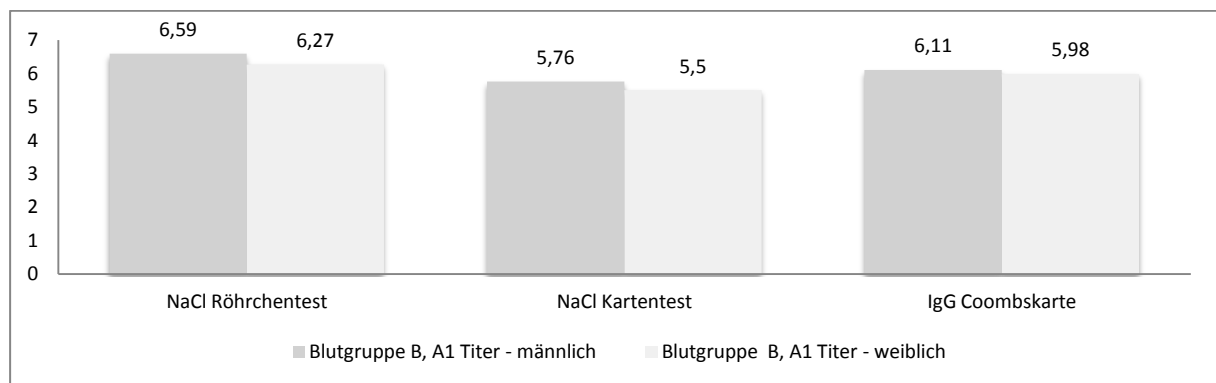


VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH IN DER BLUTGRUPPE B
ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE B M	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B W	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,59	5,76	6,11	Mittelwert	6,27	5,50	5,98
Median	6	6	6	Median	6	6	6
Max	10	9	10	Max	10	9	10
SAW	1,7004	1,5210	1,5975	SAW	1,3684	1,5015	1,5782
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,218		Nicht signifikant, P=0,451		Nicht signifikant, P=0,542			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

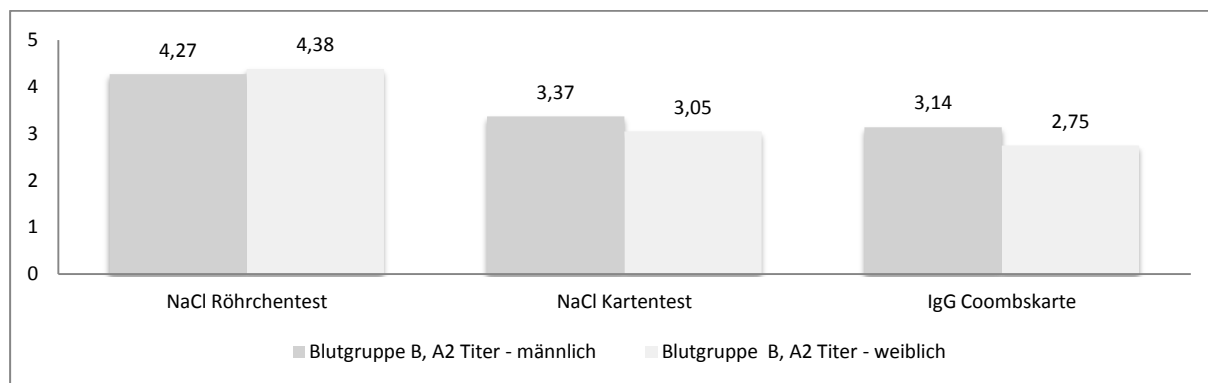


ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE B M	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE B W	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,27	3,37	3,14	Mittelwert	4,38	3,05	2,75
Median	4	3	3	Median	5	3	3
Max	10	8	8	Max	8	7	7
SAW	1,5679	2,0024	2,0467	SAW	1,6244	1,9204	1,9656
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,534		Nicht signifikant, P=0,407		Nicht signifikant, P=0,350			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER



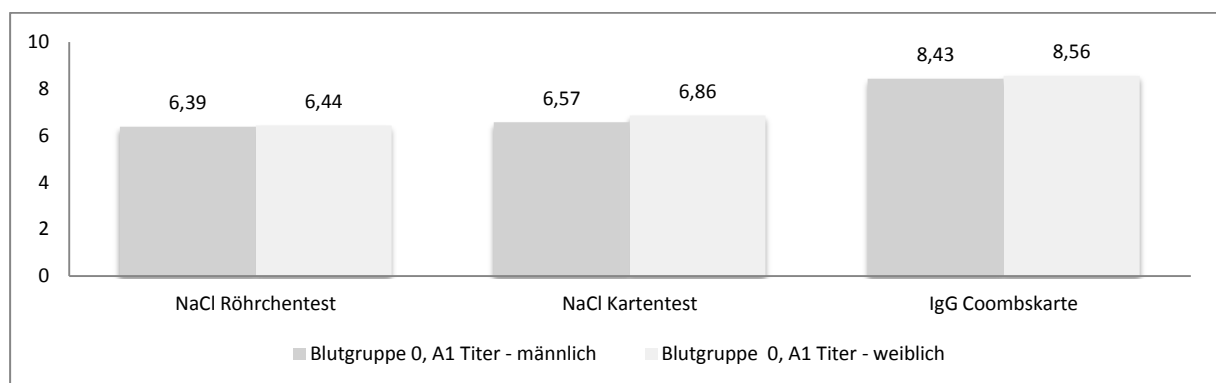
VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH IN DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE 0 M	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 W	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,39	6,57	8,43	Mittelwert	6,44	6,86	8,56
Median	6	7	9	Median	6	7	9
Max	10	10	10	Max	9	10	10
SAW	1,5735	1,9618	1,8024	SAW	1,6056	1,7729	1,8312
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,729		Nicht signifikant, P=0,440		Nicht signifikant, P=0,647			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

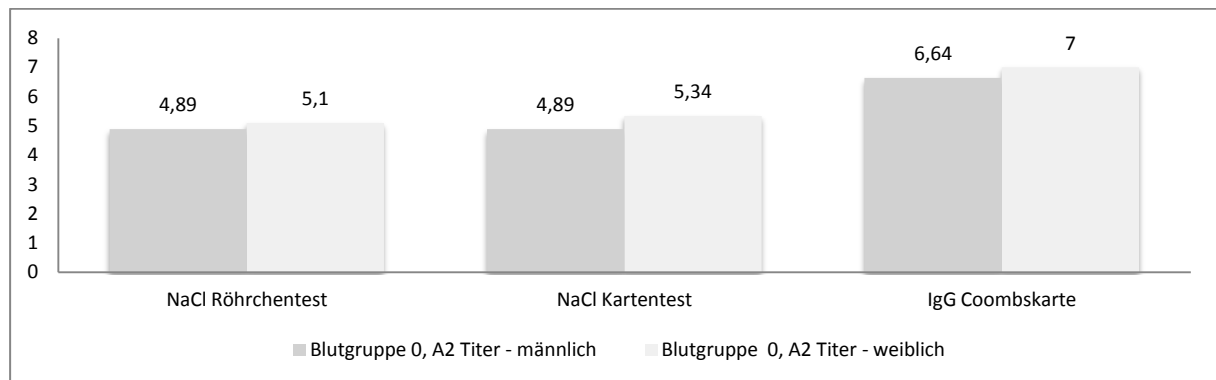


ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE 0 M	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 W	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,89	4,89	6,64	Mittelwert	5,10	5,34	7,00
Median	5	5	7	Median	5	6	8
Max	9	10	10	Max	8	9	10
SAW	1,9587	2,4502	2,8286	SAW	1,5551	1,9755	2,3212
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,450		Nicht signifikant, P=0,282		Nicht signifikant, P=0,697			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

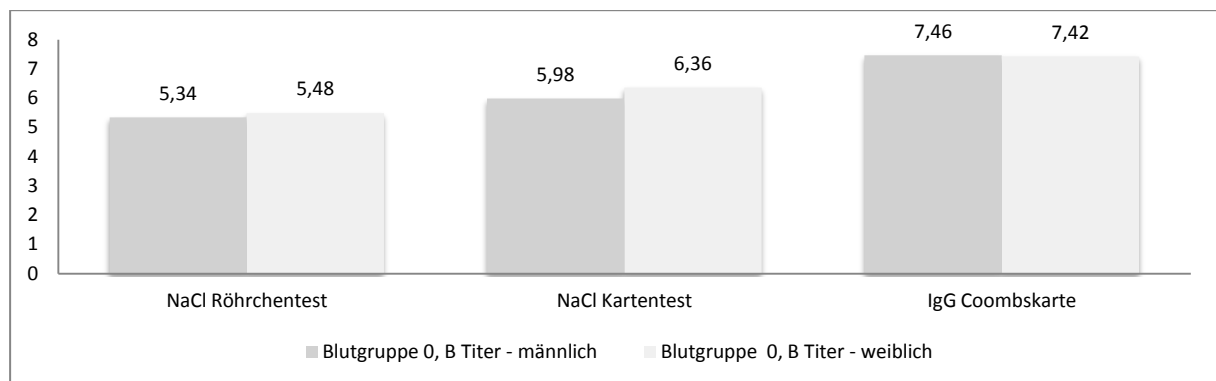


ANTI-B TITER

TABELLE: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE 0 M	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 W	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,34	5,98	7,46	Mittelwert	5,48	6,36	7,42
Median	5	6	7	Median	5	6	8
Max	9	12	13	Max	9	10	10
SAW	1,6920	1,9278	1,7755	SAW	1,4177	1,8709	1,8193
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,420		Nicht signifikant, P=0,188		Nicht signifikant, P=0,682			

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

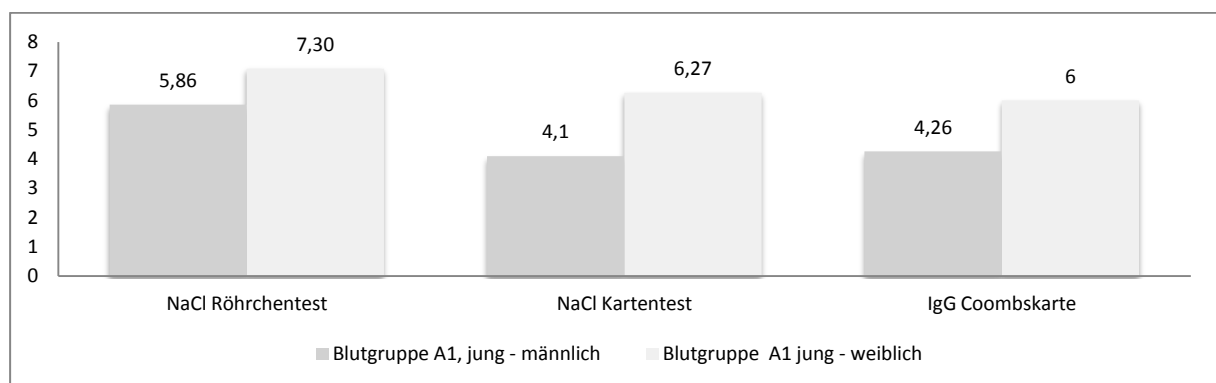


VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER IN DER BLUTGRUPPE A1

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A1

BLUTGRUPPE A1M JUNG	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A1W JUNG	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,86	4,10	4,29	Mittelwert	7,30	6,27	6,00
Median	6	4	4	Median	7	7	6
Max	8	6	6	Max	9	11	11
SAW	1,2364	1,5134	1,4541	SAW	1,337	2,3703	2,4083
NaCl Röhrchen			NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte		
signifikant, P=0,010			signifikant, P=0,003		signifikant, P=0,019		

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A1

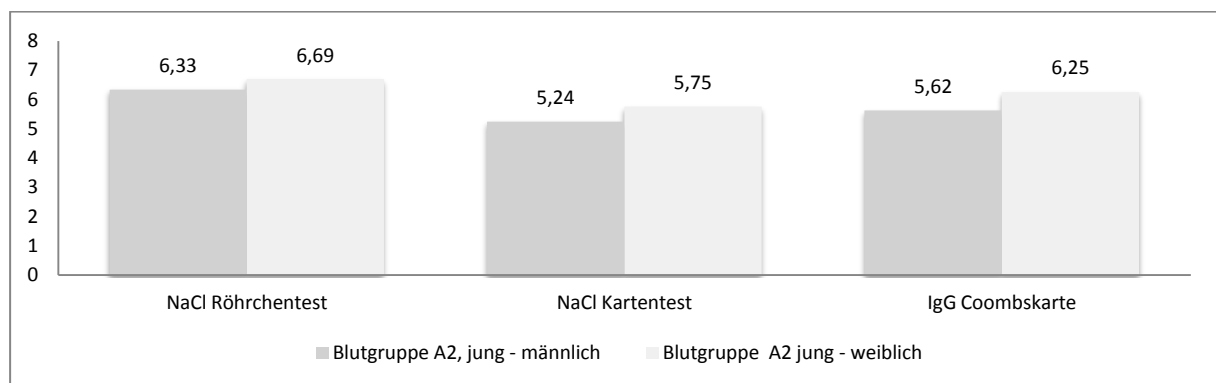


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A2

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A2

BLUTGRUPPE A2M JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE A2W JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	6,33	5,24	5,62	Mittelwert	6,69	5,75	6,25
Median	6	5	6	Median	6	6	6
Max	9	8	8	Max	10	9	9
SAW	1,4944	1,5134	1,3956	SAW	1,8875	1,7701	1,7701
NaCl Röhrchen			NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte		
Nicht signifikant, P=0,721			Nicht signifikant, P=0,529		Nicht signifikant, P=0,424		

DIAGRAMM: VERGLEICH MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE A2

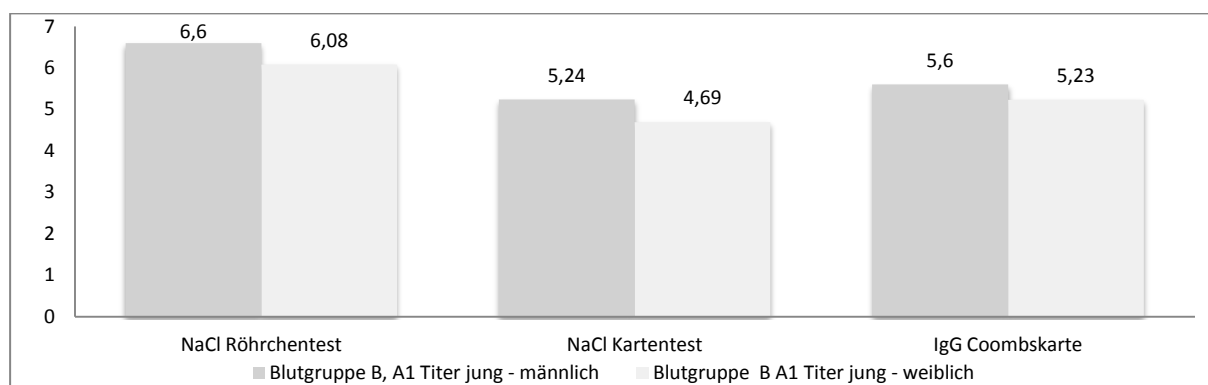


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B
ANTI-A1 TITER

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B,-ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE B M JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B W JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,60	5,24	5,60	Mittelwert	6,08	4,69	5,23
Median	7	5	6	Median	6	5	6
Max	9	8	8	Max	8	7	6
SAW	1,8028	1,3317	1,7321	SAW	1,1152	1,6013	1,3634
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,173		Nicht signifikant, P=0,237		Nicht signifikant, P=0,175			

DIAGRAMM: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

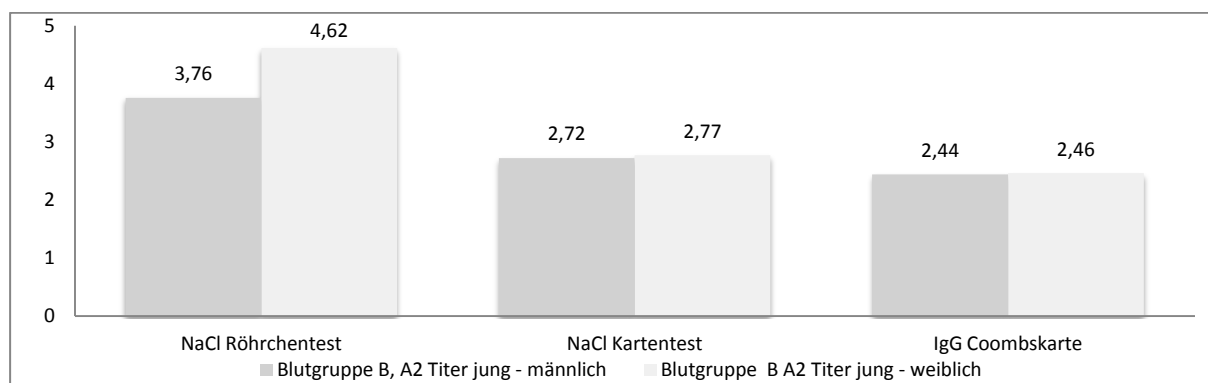


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B
ANTI-A2 TITER

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE B M JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B W JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	3,76	2,72	2,44	Mittelwert	4,62	2,77	2,46
Median	4	3	2	Median	5	3	2
Max	6	5	5	Max	7	6	5
SAW	1,4799	1,8376	1,7098	SAW	1,8046	1,9215	1,7134
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,085		Nicht signifikant, P=0,892		Nicht signifikant, P=0,932			

DIAGRAMM: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

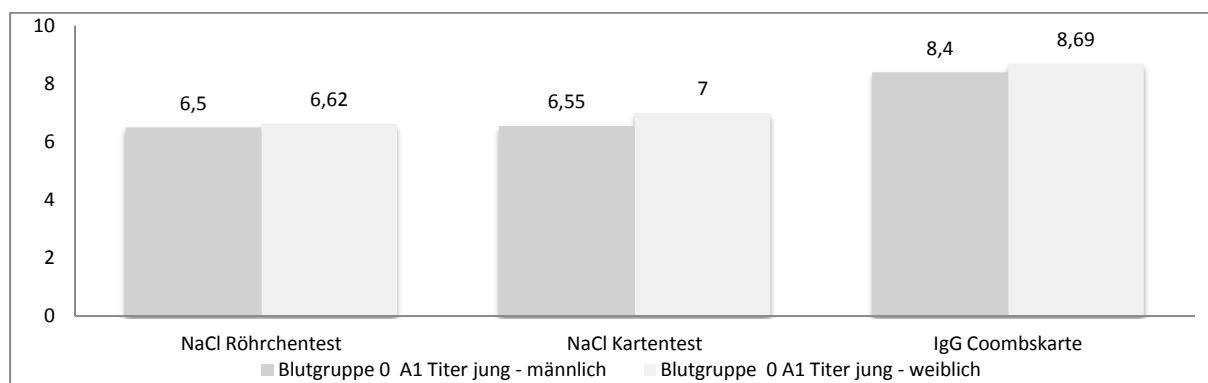


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0
ANTI-A1 TITER

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE OM JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE OW JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,50	6,55	8,40	Mittelwert	6,62	7,00	8,69
Median	7	7	8	Median	7	7	10
Max	9	9	10	Max	9	9	10
SAW	1,6702	1,8202	1,2312	SAW	1,1209	1,3540	1,9315
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,414		Nicht signifikant, P=0,225		Nicht signifikant, P=0,299			

DIAGRAMM: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

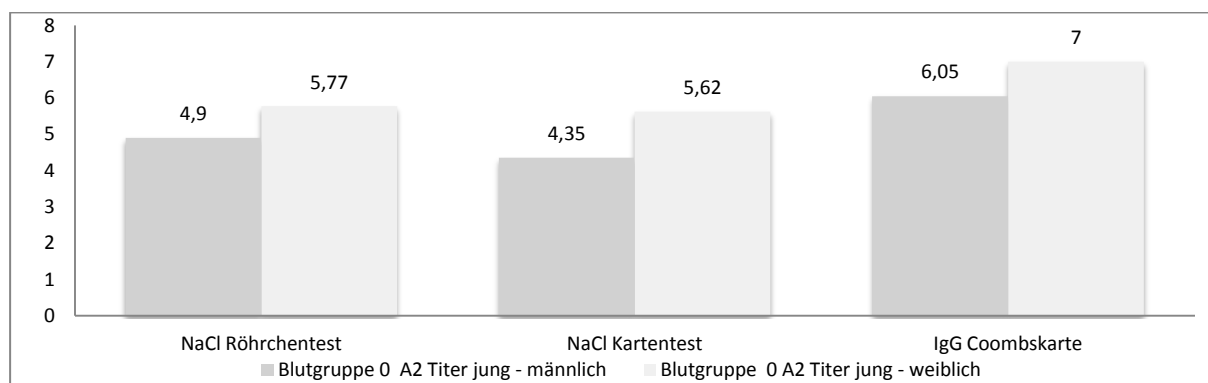


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0
ANTI-A2 TITER

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE 0M JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0W JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,90	4,35	6,05	Mittelwert	5,77	5,62	7,00
Median	5	5	7	Median	6	6	8
Max	8	8	9	Max	8	8	10
SAW	2,0235	2,2542	2,2821	SAW	1,4233	2,2188	2,4495
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,098		Nicht signifikant, P=0,472		Nicht signifikant, P=0,399			

DIAGRAMM: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

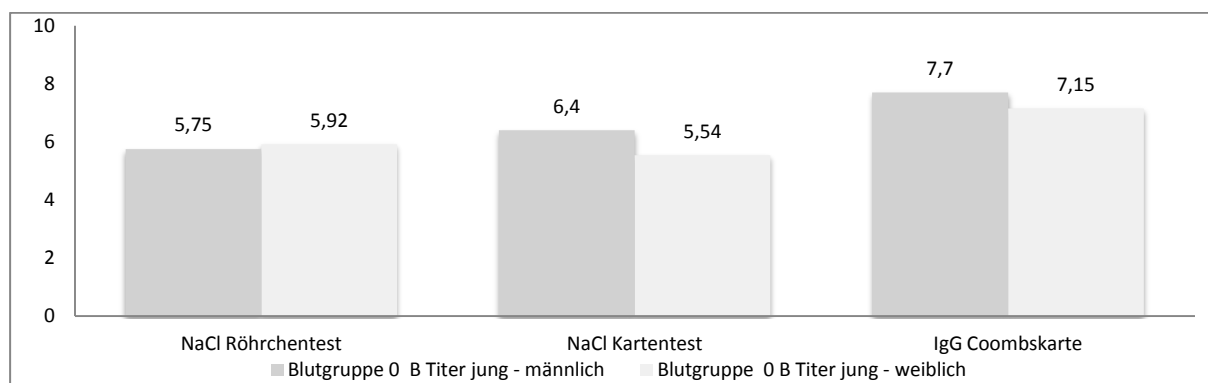


MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0
ANTI-B TITER

TABELLE: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE OM JUNG	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE OW JUNG	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,75	6,40	7,70	Mittelwert	5,92	5,54	7,15
Median	6	6	8	Median	6	6	8
Max	9	12	13	Max	9	8	10
SAW	2,3141	2,5005	2,1788	SAW	1,3205	1,6641	1,9513
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,40		Nicht signifikant, P=0,069		Nicht signifikant, P=0,336			

DIAGRAMM: MÄNNLICH VS. WEIBLICH GEBOREN 1966 UND SPÄTER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

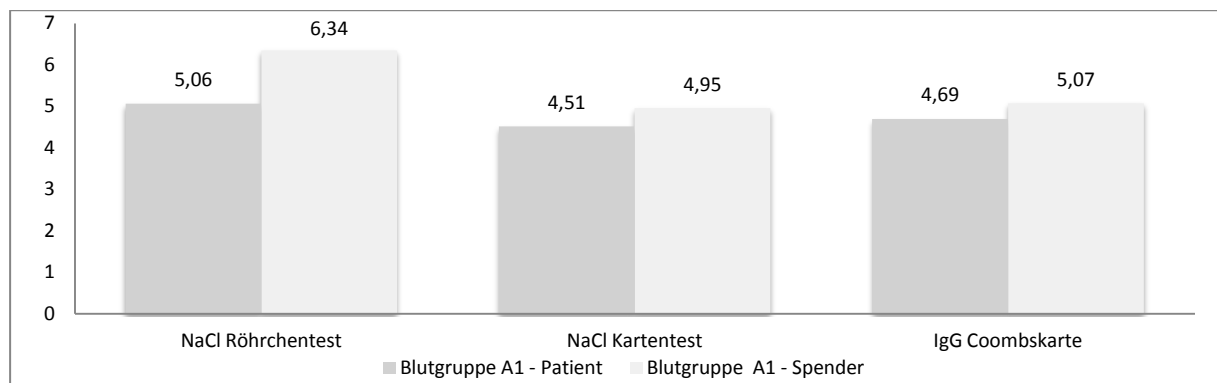


VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A1

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A1

BLUTGRUPPE A1 P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE A1 S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,06	4,51	4,69	Mittelwert	6,34	4,95	5,07
Median	5	4	5	Median	6	5	5
Max	10	11	11	Max	9	9	9
SAW	1,7828	2,1347	2,1335	SAW	1,2963	1,6117	1,5715
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
signifikant, P<0,001		Nicht signifikant, P=0,184		Nicht signifikant, P=0,295			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A1

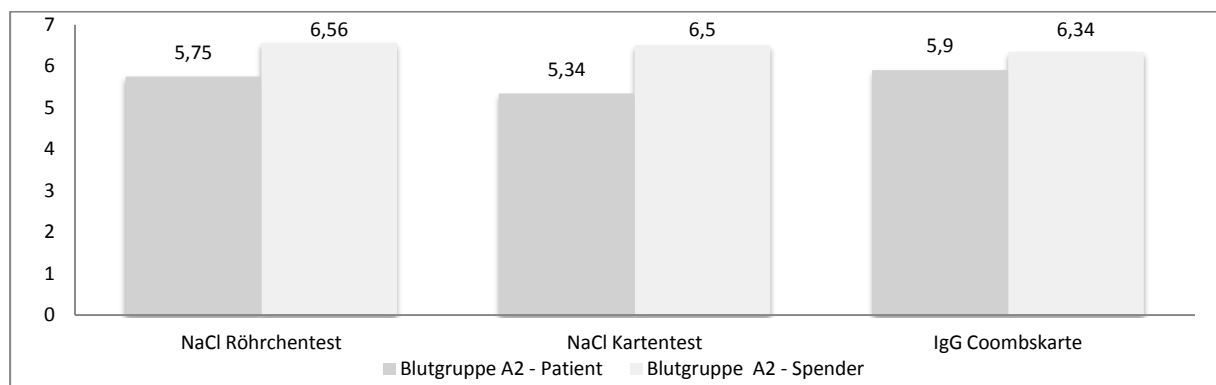


VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A2

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A2

BLUTGRUPPE A2 P	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A2 S	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,75	5,34	5,90	Mittelwert	6,56	6,50	6,34
Median	5	5	6	Median	7	7	6,5
Max	10	10	10	Max	10	9	9
SAW	1,6209	1,7013	1,6916	SAW	1,5645	1,4591	1,5986
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
signifikant, P<0,004		signifikant, P<0,001		Nicht signifikant, P=0,178			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE A2



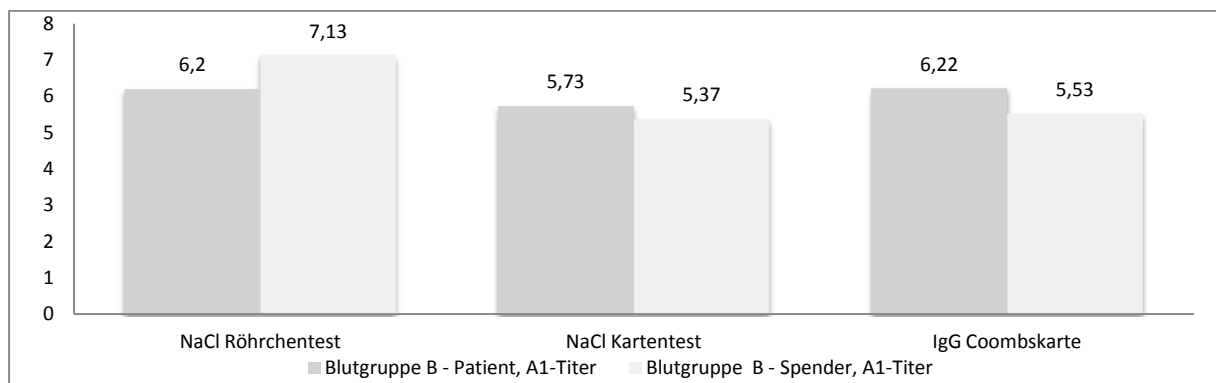
VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE B P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,20	5,73	6,22	Mittelwert	7,13	5,37	5,53
Median	6	6	6	Median	7	5	6
Max	10	9	10	Max	9	8	9
SAW	1,5239	1,5794	1,5132	SAW	1,4559	1,2726	1,6965
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
signifikant, P=0,003		Nicht signifikant, P=0,203		Nicht signifikant, P=0,051			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B, ANTI- A1 TITER

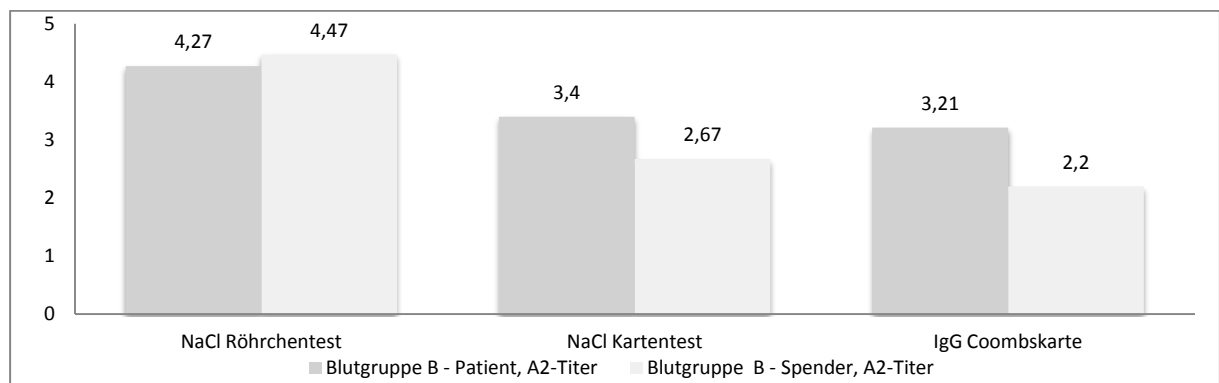


VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B
ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE B P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,27	3,40	3,21	Mittelwert	4,47	2,67	2,20
Median	4	3	3	Median	4	3	2
Max	10	8	8	Max	8	6	5
SAW	1,5866	2,0097	2,0309	SAW	1,6132	1,7287	1,7695
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,616		Nicht signifikant, P=0,089		signifikant, P=0,023			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER



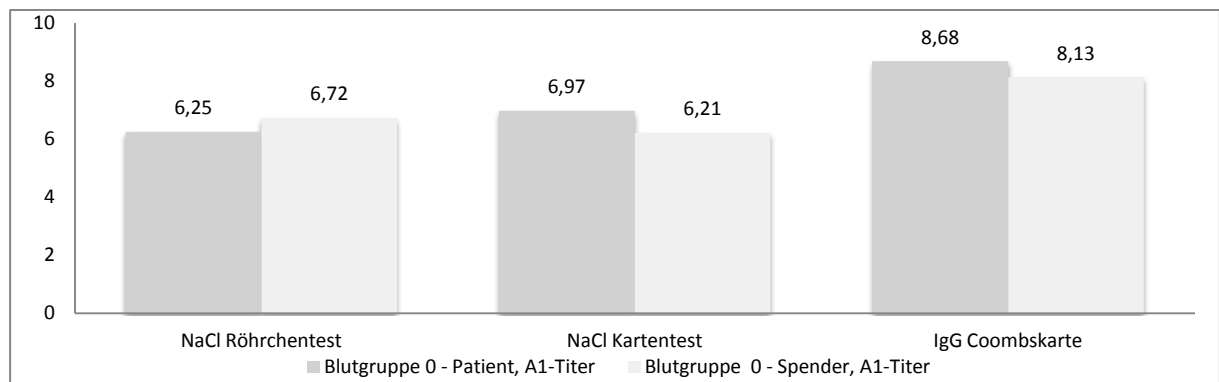
VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE 0 P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,25	6,97	8,68	Mittelwert	6,72	6,21	8,13
Median	6	7	9	Median	7	7	8
Max	10	10	10	Min	9	9	10
SAW	1,5632	1,9208	1,9704	SAW	1,5886	1,7042	1,4175
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,173		signifikant, P=0,015		signifikant, P=0,003			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER



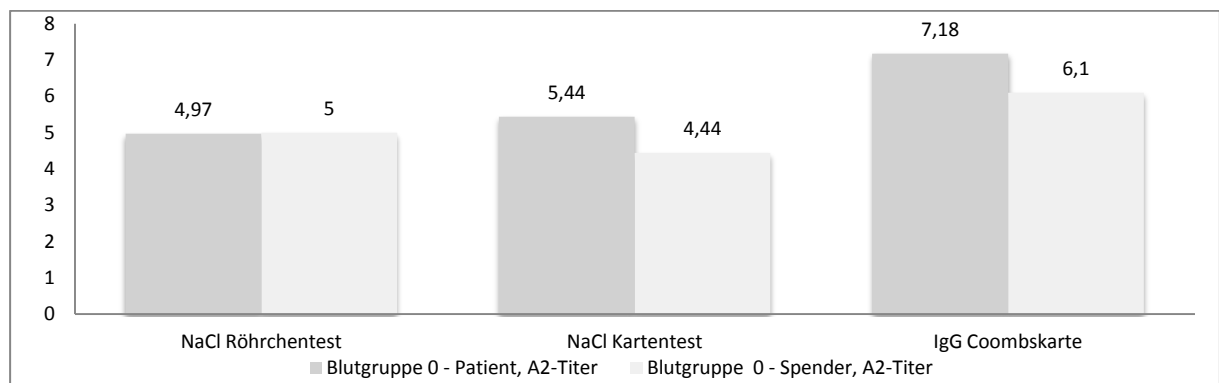
VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A2

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE 0 P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,97	5,44	7,18	Mittelwert	5,00	4,44	6,10
Median	5	6	8	Median	5	5	6
Max	9	10	10	Max	8	9	9
SAW	1,8307	2,2944	2,6288	SAW	1,7168	2,0364	2,4473
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,950		signifikant, P=0,010		signifikant, P=0,011			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER



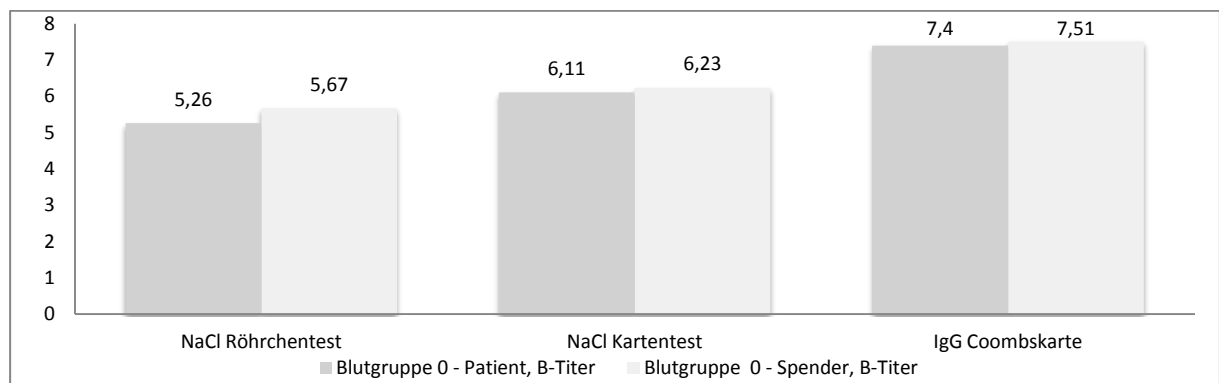
VERGLEICH SPENDER VS. PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-B

TABELLE: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE 0 P	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 S	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,26	6,11	7,40	Mittelwert	5,67	6,23	7,51
Median	5	6	8	Median	5	6	7
Max	9	10	10	Min	9	12	13
SAW	1,5382	1,8351	1,7415	SAW	1,6114	2,0450	1,8900
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,216		Nicht signifikant, P=0,898		Nicht signifikant, P=0,147			

DIAGRAMM: VERGLEICH SPENDER PATIENT IN DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

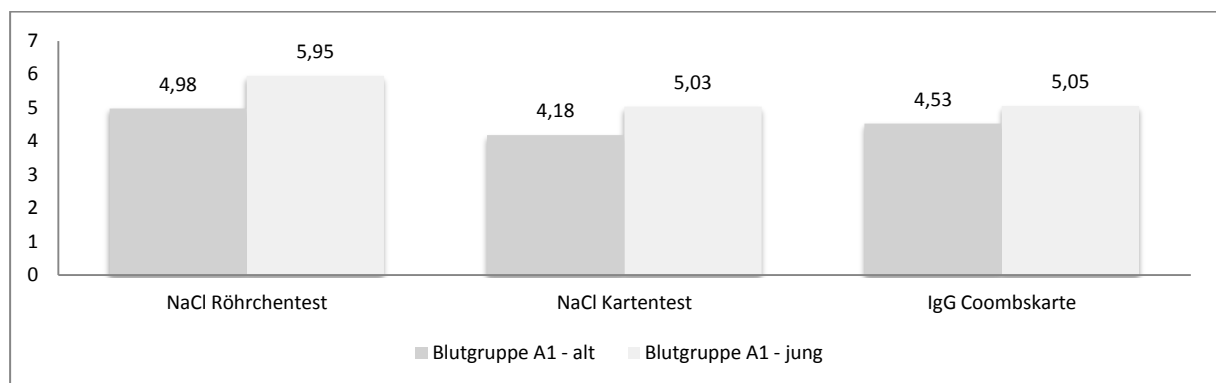


VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE A1 ALT	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A1 JUNG	NACL RÖHRCHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	4,98	4,18	4,53	Mittelwert	5,95	5,03	5,05
Median	5	4	4	Median	6	5	5
Max	9	11	11	Max	10	10	10
SAW	1,6444	2,1029	2,1595	SAW	1,6794	1,7777	1,7545
NaCl Röhrchen			NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte		
Signifikant, P<0,001			Signifikant, P=0,008		Nicht signifikant, P=0,110		

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A1, ANTI-B TITER

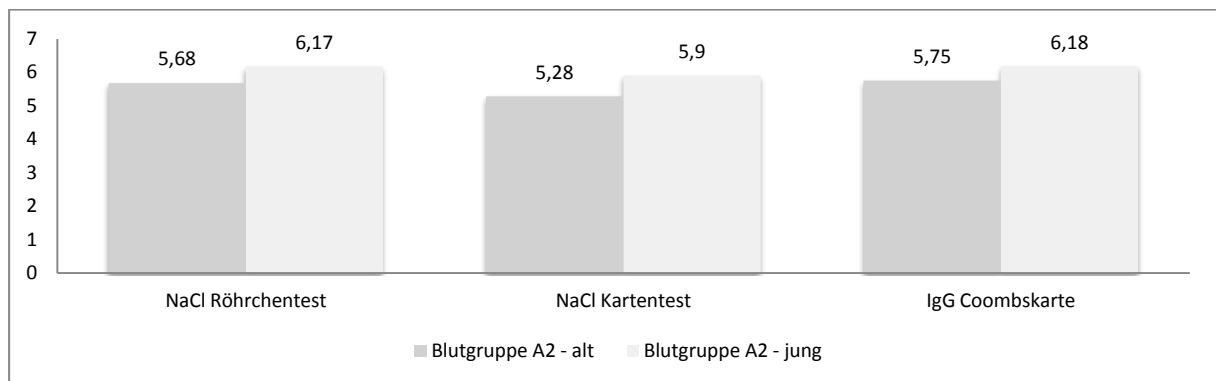


VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE A2 ALT	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE	BLUTGRUPPE A2 JUNG	NACL RÖHR-CHEN	NACL-KARTE	IGG-COOMBS-KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,68	5,28	5,75	Mittelwert	6,17	5,90	6,18
Median	5	5	6	Median	6	6	6
Max	10	9	9	Max	10	10	10
SAW	1,7743	1,7095	1,7357	SAW	1,5765	1,6832	1,6240
NaCl Röhrchen			NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte	
Nicht signifikant, P=0,075			Signifikant, P=0,047			Nicht signifikant, P=0,134	

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE A2, ANTI-B TITER



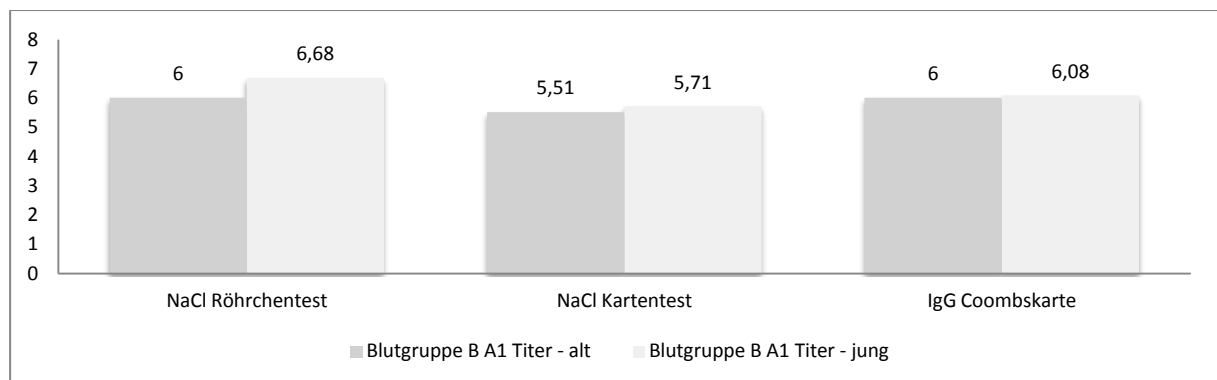
VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE B ALT	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,00	5,51	6,00	Mittelwert	6,68	5,71	6,08
Median	6	5	6	Median	7	6	6
Max	10	9	9	Max	10	9	10
SAW	1,5584	1,5641	1,5119	SAW	1,5074	1,4861	1,6311
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Signifikant, P=0,011		Nicht signifikant, P=0,501		Nicht signifikant, P=0,885			

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A1 TITER



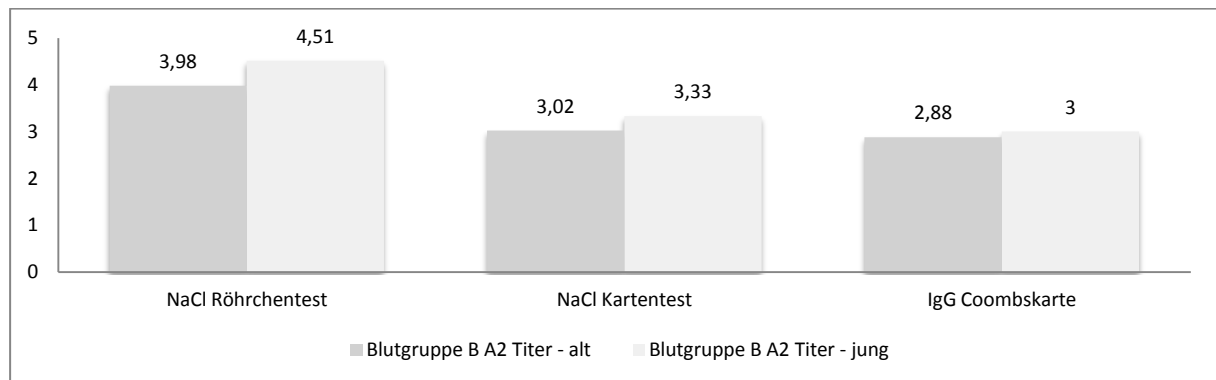
VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B

ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE B ALT	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE B JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	3,98	3,02	2,88	Mittelwert	4,51	3,33	3,00
Median	4	3	3	Median	4	3	3
Max	8	8	8	Max	10	7	8
SAW	1,5506	1,9577	2,0726	SAW	1,5874	1,9690	1,9866
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,102		Nicht signifikant, P=0,408		Nicht signifikant, P=0,714			

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE B, ANTI-A2 TITER



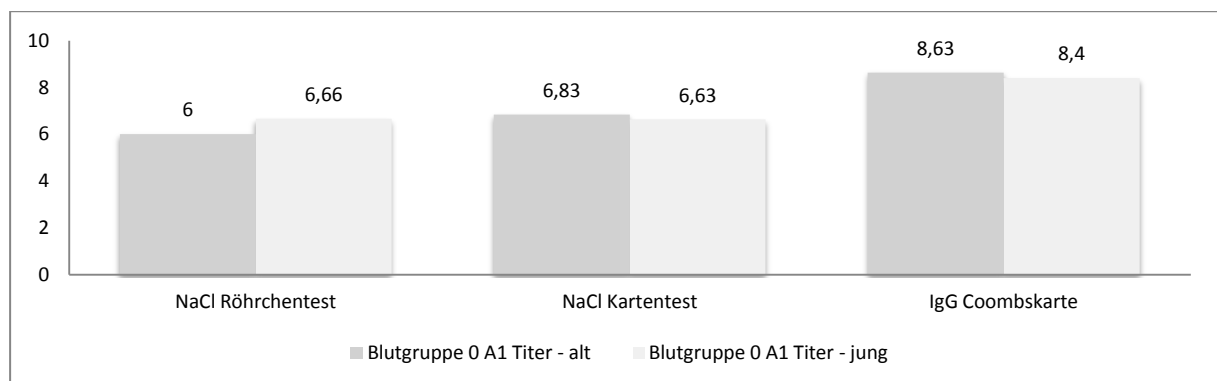
VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A1 TITER

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER

BLUTGRUPPE 0 ALT	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende	A1 Titer	A1-Ende	A1-Ende	A1-Ende
Mittelwert	6,0000	6,8293	8,6341	Mittelwert	6,6571	6,6286	8,4000
Median	6	7	9	Median	7	7	9
Max	10	10	10	Max	10	10	10
SAW	1,6432	1,9092	2,1066	SAW	1,5025	1,8663	1,6187
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,050		Nicht signifikant, P=0,553		Nicht signifikant, P=0,076			

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A1 TITER



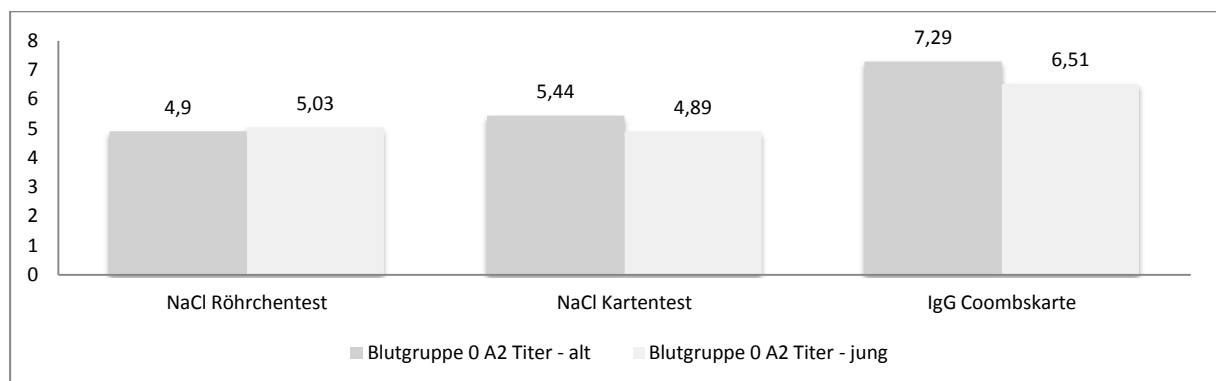
VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-A2 TITER

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER

BLUTGRUPPE 0 ALT	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende	A2 Titer	A2-Ende	A2-Ende	A2-Ende
Mittelwert	4,90	5,44	7,29	Mittelwert	5,03	4,89	6,51
Median	5	6	8	Median	5	5	7
Max	9	10	10	Max	9	10	10
SAW	1,6704	2,2254	2,6386	SAW	1,8570	2,2557	2,5636
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte		IgG-Coombs-Karte			
Nicht signifikant, P=0,730		Nicht signifikant, P=0,149		Nicht signifikant, P=0,061			

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-A2 TITER



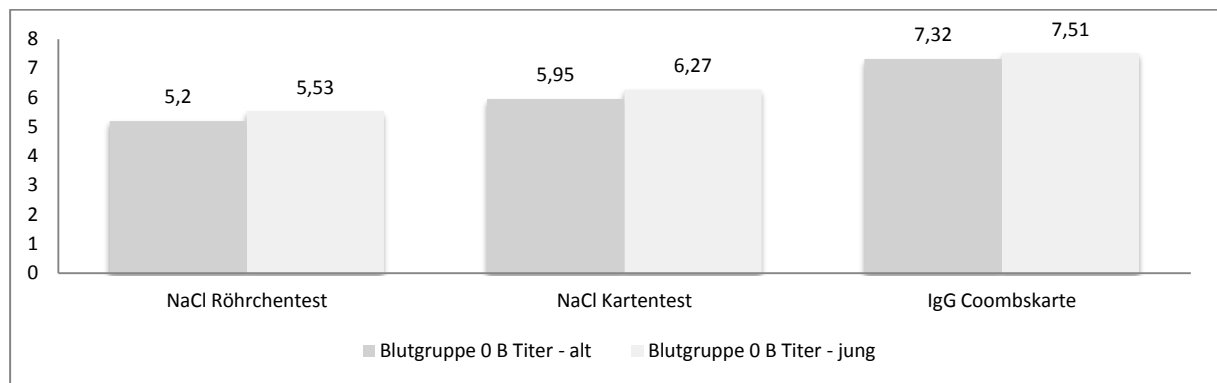
VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0

ANTI-B TITER

TABELLE: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER

BLUTGRUPPE 0 ALT	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE	BLUTGRUPPE 0 JUNG	NACL RÖHR- CHEN	NACL- KARTE	IGG-COOMBS- KARTE
B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende	B Titer	B-Ende	B-Ende	B-Ende
Mittelwert	5,20	5,95	7,32	Mittelwert	5,53	6,27	7,51
Median	5	6	7	Median	5	6	8
Max	9	10	10	Max	9	12	13
SAW	1,5365	1,8835	1,8633	SAW	1,5855	1,9180	1,7507
NaCl Röhrchen		NaCl-Karte			IgG-Coombs-Karte		
Nicht signifikant, P=0,490		Nicht signifikant, P=0,564			Nicht signifikant, P=0,754		

DIAGRAMM: VERGLEICH JUNG VS. ALT INNERHALB DER BLUTGRUPPE 0, ANTI-B TITER



EINTEILUNG DER ROHDATEN

In der folgenden Tabelle ist das Untersuchungsdatum aller 449 Blutproben aufgelistet, sowie das Geburtsjahr des Probanden, dessen Geschlecht (m männlich, w weiblich), Einteilung nach s Spender und p Patient, sowie die Blutgruppe (A1, A2, B oder 0).

#	Untersuchungsdatum	Geburtsjahr	Geschlecht	Spender / Patient	Blutgruppe
1	05.04.11	1983	w	s	A1
2	05.04.11	1981	m	s	A1
3	01.04.11	1960	m	s	A1
4	03.05.11	1970	m	s	B
5	03.05.11	1973	w	s	B
6	03.05.11	1987	m	s	B
7	03.05.11	1984	m	s	A1
8	03.05.11	1983	m	s	A1
9	03.05.11	1966	w	s	A1
10	04.05.11	1964	w	s	0
11	04.05.11	1961	m	s	0
12	04.05.11	1982	m	s	0
13	04.05.11	1970	w	s	A1
14	04.05.11	1973	m	s	A2
15	04.05.11	1973	w	s	A1
16	05.05.11	1986	w	s	0
17	05.05.11	1987	m	s	0
18	05.05.11	1963	m	s	A1
19	05.05.11	1963	w	s	A1
20	05.05.11	1965	m	s	A2
21	05.05.11	1982	w	s	A1
22	06.05.11	1949	m	s	0
23	06.05.11	1984	w	s	0
24	06.05.11	1984	w	s	0
25	06.05.11	1973	w	s	A2
26	06.05.11	1982	m	s	A2
27	10.05.11	1988	m	s	0
28	10.05.11	1985	w	s	0
29	10.05.11	1986	w	s	0
30	10.05.11	1984	m	s	0
31	10.05.11	1979	w	s	0
32	11.05.11	1968	m	s	A2
33	11.05.11	1990	w	s	A2
34	11.05.11	1987	w	s	B
35	18.05.11	1984	w	s	A2
36	18.05.11	1988	w	s	A2
37	18.05.11	1986	w	s	A2
38	18.05.11	1988	m	s	B
39	23.05.11	1976	m	s	B
40	23.05.11	1979	w	s	B
41	26.05.11	1946	m	p	A1
42	26.05.11	1937	w	p	A1
43	26.05.11	1942	m	p	A1
44	26.05.11	1936	w	p	A2
45	26.05.11	1944	w	p	A1
46	26.05.11	1956	m	p	0
47	25.05.11	1935	m	p	B
48	25.05.11	1943	m	p	B

49	25.05.11	1930	m	p	A2
50	25.05.11	1930	m	p	A1
51	25.05.11	1937	w	p	A1
52	25.05.11	1952	w	p	A1
53	23.05.11	1936	m	p	A1
54	23.05.11	1960	m	p	A1
55	23.05.11	1961	w	p	B
56	23.05.11	1940	m	p	0
57	23.05.11	1969	m	p	A1
58	23.05.11	1956	m	p	A2
59	23.05.11	1944	m	p	B
60	23.05.11	1938	m	p	B
61	23.05.11	1944	w	p	0
62	23.05.11	1941	w	p	A1
63	23.05.11	1938	m	p	A1
64	23.05.11	1954	m	p	0
65	23.05.11	1939	m	p	B
66	23.05.11	1975	m	p	0
67	23.05.11	1929	m	p	A1
68	18.05.11	1942	m	p	0
69	18.05.11	1923	w	p	A1
70	18.05.11	1939	w	p	0
71	18.05.11	1946	w	p	0
72	18.05.11	1935	w	p	A1
73	18.05.11	1941	w	p	B
74	18.05.11	1931	w	p	B
75	18.05.11	1977	w	p	A2
76	18.05.11	1940	m	p	A2
77	17.05.11	1936	m	p	A2
78	17.05.11	1948	w	p	A2
79	17.05.11	1990	m	p	0
80	17.05.11	1939	w	p	0
81	17.05.11	1959	w	p	0
82	17.05.11	1986	m	p	B
83	17.05.11	1933	m	p	B
84	17.05.11	1946	w	p	B
85	17.05.11	1939	w	p	A1
86	17.05.11	1960	m	p	0
87	17.05.11	1941	w	p	A1
88	12.05.11	1944	m	p	0
89	12.05.11	1964	m	p	0
90	12.05.11	1965	w	p	B
91	12.05.11	1941	w	p	B
92	12.05.11	1973	m	p	0
93	11.05.11	1929	m	p	A1
94	11.05.11	1969	w	p	B
95	11.05.11	1935	m	p	B
96	10.05.11	1951	m	p	0
97	02.05.11	1939	m	p	0
98	06.05.11	1931	w	p	A1
99	15.06.11	1948	m	p	B
100	15.06.11	1934	w	p	B
101	15.06.11	1928	m	p	0
102	15.06.11	1935	m	p	0
103	15.06.11	1927	w	p	A1
104	27.05.11	1941	m	p	A2

105	27.05.11	1951	m	p	B
106	27.05.11	1948	w	p	B
107	27.05.11	1956	m	p	B
108	27.05.11	1953	w	p	A2
109	01.06.11	1961	w	p	0
110	01.06.11	1945	m	p	0
111	01.06.11	1978	w	p	A2
112	01.06.11	1940	m	p	A2
113	02.06.11	1967	m	p	A2
114	02.06.11	1953	m	p	A2
115	07.06.11	1942	w	p	B
116	07.06.11	1970	m	p	B
117	07.06.11	1954	m	p	A2
118	07.06.11	1942	m	p	A2
119	07.06.11	1942	m	p	B
120	07.06.11	1955	m	p	A2
121	02.06.11	1984	w	s	A2
122	02.06.11	1987	w	s	A2
123	07.06.11	1983	w	s	B
124	08.06.11	1964	w	s	B
125	14.06.11	1936	w	p	A1
126	14.06.11	1949	m	p	B
127	14.06.11	1937	m	p	B
128	14.06.11	1921	w	p	A2
129	14.06.11	1918	w	p	0
130	14.06.11	1927	w	p	0
131	08.06.11	1952	w	p	A2
132	08.06.11	1954	m	p	A2
133	08.06.11	1945	m	p	A2
134	08.06.11	1964	w	p	A2
135	08.06.11	1935	m	p	A2
136	08.06.11	1928	w	p	B
137	08.06.11	1923	w	p	0
138	08.06.11	1941	w	p	A1
139	27.05.11	1985	m	s	B
140	02.06.22	1979	m	s	0
141	16.06.11	1935	m	p	A1
142	16.06.11	1932	m	p	0
143	16.06.11	1924	w	p	A2
144	16.06.11	1926	m	p	0
145	16.06.11	1937	w	p	A2
146	16.06.11	1935	w	p	B
147	20.06.11	1925	w	p	A1
148	20.06.11	1969	w	p	B
149	20.06.11	1934	m	p	0
150	20.06.11	1928	w	p	A1
151	20.06.11	1948	w	p	B
152	23.06.11	1971	m	p	A1
153	23.06.11	1931	w	p	0
154	23.06.11	1938	m	p	B
155	23.06.11	1948	w	p	A2
156	23.06.11	1924	m	p	A1
157	29.06.11	1934	w	p	B
158	29.06.11	1917	w	p	0
159	29.06.11	1927	m	p	B
160	29.06.11	1963	w	p	A2

161	29.06.11	1930	w	p	0
162	29.06.11	1934	m	p	A1
163	29.06.11	1924	m	p	A1
164	29.06.11	1935	m	p	0
165	29.06.11	1935	m	p	A1
166	12.07.11	1930	w	p	0
167	12.07.11	1933	w	p	0
168	12.07.11	1934	m	p	0
169	12.07.11	1928	w	p	0
170	12.07.11	1932	m	p	B
171	19.07.11	1935	w	p	B
172	19.07.11	1922	w	p	B
173	19.07.11	1930	m	p	B
174	19.07.11	1925	m	p	A2
175	14.07.11	1932	w	p	A2
176	15.07.11	1930	m	p	A2
177	13.07.11	1931	w	p	A2
178	13.07.11	1927	w	p	0
179	13.07.11	1934	m	p	A2
180	13.07.11	1936	w	p	0
181	14.07.11	1923	w	p	A2
182	14.07.11	1933	m	p	B
183	21.07.11	1921	w	p	B
184	21.07.11	1935	w	p	B
185	21.07.11	1932	m	p	B
186	21.07.11	1935	w	p	A2
187	25.07.11	1928	m	p	A2
188	25.07.11	1925	w	p	A2
189	25.07.11	1918	w	p	A2
190	08.08.11	1936	m	p	A2
191	08.08.11	1925	w	p	A2
192	30.03.11	1979	m	s	A1
193	31.03.11	1981	m	s	A1
194	31.03.11	1959	m	s	A1
195	31.03.11	1964	w	s	A1
196	01.04.11	1984	w	s	A1
197	05.04.11	1985	m	s	A1
198	05.04.11	1968	m	s	B
199	05.04.11	1988	w	s	A1
200	05.04.11	1982	m	s	A1
201	06.04.11	1988	m	s	A1
202	06.04.11	1977	m	s	A1
203	06.04.11	1973	m	s	A1
204	07.04.11	1961	m	s	A1
205	07.04.11	1963	m	s	A1
206	07.04.11	1973	m	s	A1
207	07.04.11	1969	w	s	A1
208	07.04.11	1974	m	s	A1
209	07.04.11	1984	m	s	A1
210	08.04.11	1970	w	s	A1
211	08.04.11	1959	m	s	A1
212	08.04.11	1984	m	s	A1
213	21.04.11	1986	w	s	A2
214	21.04.11	1990	m	s	A2
215	21.04.11	1981	m	s	A2
216	21.04.11	1984	m	s	0

217	21.04.11	1979	m	s	0
218	26.04.11	1942	m	p	A1
219	26.04.11	1985	m	p	A2
220	26.04.11	1939	m	p	0
221	27.04.11	1959	w	s	A1
222	27.04.11	1964	w	s	A1
223	27.04.11	1980	m	s	A1
224	27.04.11	1984	w	s	0
225	27.04.11	1967	w	s	0
226	28.04.11	1070	m	s	0
227	28.04.11	1957	m	s	0
228	28.04.11	1991	m	s	A1
229	28.04.11	1985	m	s	A1
230	28.04.11	1985	w	s	A1
231	28.04.11	1958	w	s	0
232	28.04.11	1988	m	s	0
233	02.05.11	1930	w	p	B
234	03.05.11	1984	m	s	A2
235	03.05.11	1960	m	s	A1
236	03.05.11	1964	m	s	A1
237	03.05.11	1979	m	s	A2
238	03.05.11	1979	m	s	0
239	03.05.11	1983	m	s	0
240	04.05.11	1978	w	s	0
241	04.05.11	1989	w	s	0
242	04.05.11	1990	m	s	A1
243	04.05.11	1967	w	s	A1
244	04.05.11	1963	w	s	A2
245	04.05.11	1977	m	s	A2
246	05.05.11	1987	m	s	0
247	05.05.11	1945	m	p	0
248	05.05.11	1942	w	p	0
249	05.05.11	1986	m	s	B
250	05.05.11	1987	m	s	B
251	05.05.11	1979	w	s	B
252	06.05.11	1991	m	s	B
253	06.05.11	1972	m	s	B
254	06.05.11	1972	m	s	B
255	06.05.11	1984	m	s	0
256	06.05.11	1956	m	s	0
257	06.05.11	1980	m	s	0
258	06.05.11	1971	w	s	0
259	06.05.11	1971	w	s	0
260	07.05.11	1967	w	s	B
261	07.05.11	1966	m	s	A2
262	07.05.11	1952	w	s	A2
263	07.05.11	1956	w	s	0
264	07.05.11	1971	m	s	0
265	07.05.11	1989	m	s	0
266	10.05.11	1962	w	s	0
267	10.05.11	1957	m	s	0
268	10.05.11	1986	m	s	0
269	10.05.11	1962	w	s	0
270	10.05.11	1984	m	s	A2
271	10.05.11	1955	w	p	A1
272	12.05.11	1932	m	p	B

273	12.05.11	1967	w	s	B
274	12.05.11	1984	m	s	B
275	12.05.11	1983	w	s	A2
276	12.05.11	1967	m	s	A2
277	12.05.11	1922	w	p	A1
278	12.05.11	1931	m	p	A2
279	12.05.11	1940	m	p	B
280	12.05.11	1956	m	p	B
281	12.05.11	1939	w	p	B
282	13.05.11	1986	m	s	A2
283	13.05.11	1970	w	s	A2
284	13.05.11	1988	w	s	B
285	13.05.11	1981	w	s	B
286	13.05.11	1984	m	s	B
287	13.05.11	1986	m	s	A2
288	13.05.11	1940	m	p	A1
289	13.05.11	1971	m	s	B
290	13.05.11	1980	w	s	B
291	13.05.11	1932	m	p	B
292	14.05.11	1951	w	p	0
293	14.05.11	1939	m	p	0
294	14.05.11	1933	w	p	0
295	14.05.11	1979	m	s	B
296	14.05.11	1962	w	s	B
297	17.05.11	1926	w	p	B
298	17.05.11	1930	m	p	0
299	17.05.11	1936	m	p	0
300	18.05.11	1950	m	p	A2
301	18.05.11	1932	m	p	A1
302	18.05.11	1932	m	p	B
303	18.05.11	1934	w	p	A1
304	18.05.11	1977	m	p	0
305	18.05.11	1949	m	p	A2
306	18.05.11	1969	w	p	0
307	18.05.11	1938	w	p	A1
308	18.05.11	1965	m	p	A1
309	18.05.11	1963	m	p	A1
310	19.05.11	1979	m	p	A1
311	19.05.11	1960	m	p	0
312	19.05.11	1928	w	p	0
313	19.05.11	1942	w	p	0
314	19.05.11	1976	m	s	B
315	19.05.11	1970	m	s	B
316	19.05.11	1985	m	s	B
317	20.05.11	1981	m	s	A2
318	20.05.11	1959	m	s	A2
319	20.05.11	1925	m	p	B
320	20.05.11	1933	m	p	0
321	20.05.11	1936	w	p	B
322	20.05.11	1952	m	p	A1
323	20.05.11	1950	m	p	0
324	20.05.11	1936	w	p	A2
325	20.05.11	1932	m	p	A2
326	20.05.11	1951	w	p	0
327	20.05.11	1948	w	p	A2
328	20.05.11	1932	w	p	A1

329	26.05.11	1968	m	s	A2
330	26.05.11	1911	w	p	0
331	26.05.11	1943	m	p	0
332	26.05.11	1944	m	p	B
333	26.05.11	1982	w	s	A2
334	26.05.11	1976	w	s	A2
335	26.05.11	1945	m	p	A2
336	26.05.11	1953	m	p	B
337	26.05.11	1954	m	p	B
338	26.05.11	1935	w	p	B
339	26.05.11	1939	w	p	B
340	26.05.11	1927	w	p	B
341	31.05.11	1981	m	p	A2
342	31.05.11	1940	m	p	A2
343	31.05.11	1949	w	p	B
344	31.05.11	1940	w	p	B
345	31.05.11	1936	w	p	B
346	31.05.11	1986	m	p	B
347	31.05.11	1964	m	p	A2
348	31.05.11	1945	m	p	B
349	31.05.11	1989	w	p	B
350	31.05.11	1940	m	p	B
351	03.06.11	1983	m	p	B
352	03.06.11	1944	w	p	B
353	03.06.11	1943	w	p	B
354	03.06.11	1970	m	s	A2
355	06.06.11	1939	m	p	A2
356	09.06.11	1935	w	p	A1
357	09.06.11	1933	m	p	A1
358	09.06.11	1930	m	p	A2
359	09.06.11	1934	m	p	0
360	09.06.11	1936	w	p	B
361	10.06.11	1951	m	p	A2
362	10.06.11	1931	m	p	0
363	10.06.11	1922	w	p	A1
364	10.06.11	1927	m	p	A1
365	14.06.11	1920	m	p	A1
366	14.06.11	1927	m	p	A2
367	14.06.11	1939	m	p	A2
368	14.06.11	1934	w	p	A1
369	14.06.11	1925	w	p	0
370	14.06.11	1924	w	p	0
371	14.06.11	1937	w	p	B
372	15.06.11	1961	w	p	A2
373	15.06.11	1934	w	p	A1
374	15.06.11	1929	w	p	0
375	15.06.11	1924	w	p	A1
376	16.06.11	1931	m	p	0
377	16.06.11	1931	m	p	0
378	16.06.11	1924	w	p	B
379	16.06.11	1985	m	p	B
380	16.06.11	1928	m	p	A2
381	16.06.11	1926	w	p	A2
382	17.06.11	1931	m	p	A1
383	17.06.11	1925	w	p	A1
384	17.06.11	1932	m	p	A2

385	17.06.11	1933	m	p	A1
386	17.06.11	1932	m	p	0
387	17.06.11	1929	w	p	0
388	21.06.11	1944	m	p	A2
389	21.06.11	1952	w	p	A2
390	21.06.11	1964	w	p	A2
391	21.06.11	1934	w	p	A1
392	21.06.11	1950	m	p	B
393	21.06.11	1936	w	p	B
394	28.06.11	1934	w	p	0
395	28.06.11	1932	m	p	0
396	28.06.11	1934	w	p	A1
397	28.06.11	1930	m	p	A1
398	28.06.11	1931	w	p	A1
399	28.06.11	1935	m	p	A2
400	28.06.11	1931	w	p	A2
401	28.06.11	1936	w	p	B
402	22.06.11	1936	m	p	A1
403	22.06.11	1936	w	p	A1
404	22.06.11	1922	w	p	A2
405	22.06.11	1943	w	p	B
406	22.06.11	1931	m	p	0
407	30.06.11	1920	w	p	A1
408	30.06.11	1933	m	p	A1
409	30.06.11	1922	w	p	A1
410	30.06.11	1935	m	p	A1
411	30.06.11	1926	w	p	B
412	30.06.11	1952	m	p	B
413	30.06.11	1995	m	p	B
414	30.06.11	1928	w	p	0
415	01.07.11	1932	w	p	0
416	01.07.11	1935	m	p	0
417	01.07.11	1933	m	p	0
418	01.07.11	1927	m	p	A2
419	01.07.11	1935	m	p	A1
420	01.07.11	1925	w	p	A1
421	01.07.11	1936	m	p	B
422	01.07.11	1935	w	p	0
423	04.07.11	1920	w	p	A2
424	04.07.11	1929	m	p	B
425	04.07.11	1928	w	p	A1
426	04.07.11	1935	w	p	A1
427	05.07.11	1969	w	p	A2
428	05.07.11	1988	m	p	A2
429	05.07.11	1977	w	p	A2
430	07.07.11	1933	m	p	A2
431	07.07.11	1980	m	p	B
432	06.07.11	1932	m	p	A2
433	06.07.11	1927	m	p	A2
434	06.07.11	1985	m	p	A2
435	06.07.11	1933	w	p	A2
436	30.07.11	1933	m	p	B
437	30.07.11	1923	w	p	B
438	30.07.11	1935	w	p	B
439	30.07.11	1926	w	p	B
440	30.07.11	1933	m	p	B

441	02.08.11	1934	m	p	A2
442	04.08.11	1930	m	p	B
443	04.08.11	1934	m	p	A2
444	04.08.11	1927	w	p	B
445	04.08.11	1913	w	p	B
446	06.08.11	1933	m	p	A2
447	06.08.11	1932	m	p	B
448	06.08.11	1920	w	p	A2
449	10.08.11	1930	w	p	A2

NACL-RÖHRCHEN

In der folgenden Tabelle sind die vollständigen Messergebnisse für alle 449 mittels NaCl-Röhrchen untersuchten Blutproben aufgelistet.

#	A1- Abfall	A1- Ende	A1- Score	A2- Abfall	A2- Ende	A2- Score	B- Abfall	B- Ende	B- Score
1							2	5	41
2							2	7	130
3							2	3	18
4	4	8	308	2	4	26			
5	3	4	32	2	3	10			
6	5	9	676	1	6	72			
7							3	5	56
8							2	4	26
9							3	5	53
10	3	9	552	3	6	88	3	6	88
11	4	7	164	2	6	76	1	5	35
12	1	5	35	1	3	11	2	4	18
13							1	6	71
14							3	8	280
15							3	6	80
16	4	9	560	2	5	42	2	6	82
17	2	6	74	3	5	54	2	5	42
18							2	7	134
19							1	7	132
20							2	6	74
21							2	6	70
22	1	5	35	1	3	7	2	5	42
23	2	5	42	1	4	17	2	5	41
24	3	8	328	2	7	138	2	8	274
25							3	256	552
26							2	7	138
27	2	6	74	1	3	8	1	6	71
28	2	6	74	2	6	70	2	6	74
29	2	9	546	2	7	138	1	5	36
30	3	9	536	2	8	265	1	5	39
31	3	7	150	1	5	34	2	5	42
32							1	5	34
33							1	5	32
34	5	9	606	2	8	274			
35							2	6	82
36							3	7	152
37							1	5	34
38	2	8	274	1	4	16			
39	1	5	35	1	3	8			
40	3	7	152	2	5	41			
41							2	5	41
42							5	10	1324
43							2	7	138
44							2	5	41
45							1	2	4
46	1	6	71	1	4	19	1	5	35
47	2	6	74	1	4	16			
48	6	10	1344	3	10	1045			
49							2	8	290

50							1	5	39
51							1	3	28
52							2	8	265
53							1	6	71
54							1	5	34
55	4	9	558	2	7	138			
56	2	8	289	3	6	88	4	8	304
57							1	7	143
58							1	6	79
59	2	5	42	1	3	8			
60	1	5	35	1	3	8			
61	2	7	138	1	5	36	1	6	71
62							3	8	278
63							1	5	35
64	3	8	296	2	8	274	2	7	145
65	3	8	277	1	5	32			
66	3	7	150	1	5	38	2	7	137
67							1	7	135
68	1	5	35	1	1	1	2	5	41
69							2	8	273
70	3	7	152	2	4	26	1	5	35
71	4	8	304	3	7	150	4	8	302
72							1	3	8
73	5	8	350	2	7	134			
74	1	5	35	1	3	7			
75							4	8	304
76							2	8	266
77							2	6	74
78							1	6	68
79	1	6	68	1	5	36	1	4	17
80	2	7	138	2	6	82	2	8	274
81	3	7	150	2	6	74	3	6	86
82	2	7	162	1	5	34			
83	1	1	1	1	2	3			
84	1	6	71	1	4	19			
85							1	2	3
86	3	9	550	4	7	174	1	5	39
87							1	4	17
88	2	9	530	2	7	134	2	5	38
89	1	6	67	1	5	35	1	4	19
90	2	7	138	1	6	66			
91	2	7	134	1	5	31			
92	1	3	8	0	0	0	1	4	19
93							1	4	15
94	2	7	145	1	5	32			
95	1	5	31	1	4	19			
96	3	10	1064	5	9	608	2	5	49
97	4	7	188	3	5	56	3	5	56
98							2	4	22
99	3	7	152	1	5	35			
100	2	7	138	1	4	16			
101	5	10	1132	5	9	620	4	9	564
102	4	6	84	1	4	20	1	2	3
103							1	4	16
104							1	5	35
105	3	7	152	2	4	26			

106	1	5	35	1	3	7			
107	4	8	304	1	4	16			
108							1	5	35
109	3	7	152	3	8	278	1	4	18
110	2	6	73	2	5	42	2	5	42
111							7	10	1408
112							2	7	138
113							3	9	552
114							2	5	42
115	1	5	35	1	5	35			
116	3	6	88	3	5	56			
117							1	4	20
118							3	7	152
119	2	8	274	1	6	67			
120							2	6	74
121							3	8	400
122							5	10	1132
123	3	7	152	1	7	135			
124	3	8	280	1	7	135			
125							2	6	74
126	1	7	135	1	5	32			
127	2	8	268	1	6	64			
128							1	6	67
129	3	7	152	3	6	88	2	5	38
130	1	6	131	1	5	36	2	6	73
131							2	7	146
132							1	4	16
133							2	6	81
134							2	7	161
135							2	5	42
136	2	7	146	1	6	71			
137	2	6	74	1	7	135	1	5	32
138							3	6	88
139	1	6	67	1	2	4			
140	1	4	15	1	2	3	1	6	67
141							1	6	71
142	2	7	138	2	6	74	2	7	138
143							1	5	35
144	1	4	16	1	3	8	1	4	16
145							2	6	74
146	2	6	73	1	5	32			
147							2	5	38
148	2	6	74	1	4	15			
149	1	4	15	1	3	8	2	5	38
150							2	6	74
151	4	7	164	1	6	64			
152							3	8	296
153	5	9	620	3	7	152	5	8	364
154	5	9	620	3	6	88			
155							1	6	67
156							1	5	35
157	1	5	34	1	2	3			
158	2	6	74	1	5	39	2	6	73
159	4	9	592	1	7	130			
160							3	8	280
161	1	7	131	1	7	131	1	6	67

162							5	9	612
163							2	6	73
164	2	6	82	1	4	17	1	5	39
165							1	5	39
166	3	7	152	3	6	88	1	6	71
167	2	5	42	1	3	8	2	5	41
168	1	6	66	2	4	26	1	5	38
169	2	5	42	1	4	19	3	6	86
170	3	7	150	1	4	19			
171	3	7	152	1	5	35			
172	3	6	88	1	4	19			
173	2	6	74	1	3	7			
174							1	6	67
175							2	6	73
176							1	5	35
177							5	9	684
178	1	6	71	1	5	35	1	5	33
179							3	7	152
180	3	8	277	2	7	145	2	9	577
181							1	4	19
182	3	7	152	2	5	41			
183	1	4	16	1	1	1			
184	2	6	74	1	5	35			
185	3	6	85	1	5	35			
186							2	5	41
187							4	8	308
188							2	6	73
189							3	10	1064
190							4	9	564
191							2	4	25
192							4	7	212
193							3	6	102
194							4	7	144
195							5	7	160
196							4	7	148
197							3	7	152
198	3	6	85	2	3	8			
199							4	8	208
200							3	5	37
201							2	6	74
202							4	7	176
203							2	6	97
204							3	6	104
205							1	5	23
206							2	5	50
207							3	6	86
208							3	6	56
209							5	8	324
210							5	9	812
211							3	6	104
212							4	6	116
213							4	7	208
214							5	9	684
215							3	7	166
216	4	9	784	4	7	176	3	9	552
217	4	8	308	3	6	88	4	9	596

218							1	4	20
219							3	7	150
220	5	8	356	4	8	304	5	7	236
221							3	6	38
222							4	8	84
223							5	7	236
224	3	6	92	3	5	48	4	6	100
225	3	8	280	3	6	86	5	8	332
226	4	7	180	3	6	80	2	6	84
227	3	7	152	2	4	26	3	5	56
228							3	6	86
229							5	8	332
230							4	8	316
231	4	7	176	2	5	42	2	5	44
232	5	8	356	3	8	280	5	9	580
233	3	6	88	1	4	19			
234							2	5	42
235							3	6	56
236							1	4	19
237							4	8	304
238	4	9	596	3	8	280	4	7	180
239	2	5	42	1	2	3	1	5	33
240	4	8	308	2	6	76	1	4	19
241	4	7	176	3	5	48	4	7	164
242							4	9	596
243							2	7	138
244							4	8	308
245							4	8	308
246	4	8	348	2	6	88	4	7	180
247	3	6	92	4	6	84	5	9	620
248	4	6	100	2	5	44	3	7	152
249	4	9	316	2	6	76			
250	4	8	308	2	6	84			
251	4	8	286	1	5	35			
252	5	9	356	2	6	70			
253	2	6	73	1	2	3			
254	4	9	564	1	5	36			
255	3	7	156	1	5	36	1	5	36
256	3	6	92	2	4	28	1	4	19
257	3	7	156	2	6	76	1	5	40
258	2	6	84	2	4	21	1	3	7
259	5	9	684	4	8	340	3	7	152
260	3	8	284	1	6	72			
261							1	2	8
262							3	7	152
263	3	5	60	2	4	32	1	4	24
264	2	4	26	1	3	11	1	3	12
265	4	7	180	1	5	35	2	6	74
266	3	5	56	2	3	13	3	5	35
267	2	4	28	1	3	12	1	3	11
268	2	5	42	1	3	8	5	8	364
269	3	5	56	2	3	18	1	4	19
270							1	6	79
271							1	5	19
272	3	7	152	1	4	11			
273	4	7	176	2	4	26			

274	1	6	79	1	4	16			
275							3	6	88
276							3	7	156
277							5	9	680
278							3	5	48
279	4	7	164	2	4	22			
280	3	5	56	1	3	8			
281	2	5	50	1	3	11			
282							1	5	23
283							3	7	56
284	4	7	180	3	5	56			
285	2	6	76	1	3	7			
286	4	9	564	1	5	39			
287							2	5	41
288							1	3	9
289	3	8	296	1	3	8			
290	3	8	300	2	6	76			
291	4	7	176	2	5	41			
292	3	5	56	1	3	11	1	3	11
293	3	6	92	1	2	3	2	3	14
294	3	9	540	3	7	172	3	6	92
295	2	5	52	1	3	8			
296	3	7	156	2	4	18			
297	2	4	26	1	3	8			
298	1	3	12	1	2	4	1	2	4
299	3	6	86	2	4	18	2	3	17
300							1	6	80
301							1	2	4
302	2	4	32	1	2	4			
303							2	5	56
304	3	6	92	1	4	20	1	4	20
305							2	5	44
306	3	6	80	1	4	16	2	5	41
307							3	5	48
308							2	5	44
309							2	4	26
310							1	4	19
311	2	5	42	1	3	8	1	4	19
312	1	4	23	1	2	3	2	3	10
313	3	6	92	1	5	39	1	4	19
314	3	7	150	2	4	42			
315	2	5	48	1	2	4			
316	2	5	50	1	3	7			
317							4	7	188
318							3	6	92
319	1	5	40	1	2	4			
320	3	7	172	4	7	152	2	5	44
321	4	6	116	2	5	38			
322							3	5	56
323	3	6	92	1	3	7	2	4	21
324							4	6	116
325							1	3	9
326	4	5	68	1	5	49	2	5	38
327							1	5	79
328							1	3	8
329							3	5	56

330	2	6	82	1	5	39	3	6	88
331	4	6	116	2	6	74	2	5	56
332	1	6	72	3	4	22			
333							3	6	86
334							3	6	88
335							1	5	40
336	1	2	5	1	1	1			
337	4	7	176	2	3	10			
338	1	5	40	1	3	10			
339	1	4	19	1	2	4			
340	3	10	1045	1	5	35			
341							1	5	32
342							3	4	30
343	3	5	56	2	4	18			
344	3	6	88	2	4	26			
345	5	7	204	2	6	74			
346	2	5	66	1	3	8			
347							3	5	56
348	2	6	73	1	4	16			
349	4	7	188	3	6	92			
350	2	6	74	1	4	16			
351	3	6	85	1	5	39			
352	4	7	180	3	6	77			
353	4	7	188	2	6	84			
354							3	7	152
355							2	5	41
356							3	5	45
357							2	4	25
358							3	5	45
359	2	6	76	2	6	73	3	4	22
360	1	6	72	1	4	20			
361							1	4	24
362	3	6	85	3	5	48	3	5	60
363							1	4	19
364							3	7	142
365							2	4	18
366							3	5	54
367							3	5	53
368							1	3	8
369	0	0	0	0	0	0	2	6	82
370	3	6	86	2	4	25	2	5	44
371	1	4	23	1	2	3			
372							2	4	18
373							2	5	34
374	3	7	152	2	6	88	2	5	42
375							2	3	10
376	3	6	88	2	5	42	2	6	84
377	2	6	76	1	5	38	2	6	84
378	1	5	40	1	2	4			
379	2	7	162	1	5	39			
380							1	4	30
381							1	5	48
382							1	4	16
383							1	4	16
384							2	6	84
385							1	6	71

386	5	7	190	4	6	124	1	4	24
387	4	6	100	3	5	46	1	5	48
388							3	4	30
389							4	6	96
390							2	6	82
391							3	5	38
392	3	6	85	2	6	82			
393	3	6	101	2	5	41			
394	3	6	86	2	5	41	1	4	19
395	2	6	76	1	4	16	1	4	16
396							3	5	38
397							2	5	49
398							3	4	22
399							2	4	21
400							1	5	36
401	2	5	42	1	2	3			
402							2	3	10
403							2	5	42
404							1	4	16
405	1	5	36	1	3	8			
406	4	7	180	2	6	74	3	6	78
407							3	5	56
408							1	4	23
409							1	3	8
410							2	5	50
411	1	4	16	1	1	1			
412	2	5	42	1	3	16			
413	3	6	85	2	4	18			
414	2	5	37	1	4	17	1	4	24
415	2	6	84	1	4	20	1	5	40
416	3	6	86	2	5	41	3	7	150
417	2	5	42	2	5	42	3	5	54
418							1	5	32
419							2	5	34
420							2	3	10
421	2	6	74	1	6	67			
422	1	5	35	2	4	18	1	3	8
423							1	2	5
424	2	6	77	1	5	39			
425							4	9	620
426							3	6	88
427							2	4	25
428							3	5	53
429							3	7	165
430							2	7	164
431	3	8	328	2	5	38			
432							1	4	19
433							2	4	18
434							4	5	68
435							2	6	76
436	5	10	1120	2	8	276			
437	1	5	35	2	2	3			
438	2	6	100	2	4	18			
439	2	7	146	2	3	10			
440	1	5	40	1	4	16			
441							1	4	19

442	3	7	152	2	4	21			
443							2	7	148
444	4	7	180	2	5	73			
445	2	6	76	1	5	35			
446							4	9	592
447	3	6	86	1	3	9			
448							1	5	39
449							2	8	145

NACL-KARTE

In der folgenden Tabelle sind die vollständigen Messergebnisse für alle 449 mittels NaCl-Karte untersuchten Blutproben aufgelistet.

#	A1- Abfall	A1- Ende	A1- Score	A2- Abfall	A2- Ende	A2- Score	B- Abfall	B- Ende	B- Score
1							1	3	11
2							3	5	56
3							1	2	4
4	2	5	42	0	0	0			
5	2	4	26	1	1	1			
6	4	6	112	1	4	19			
7							3	6	102
8							1	4	20
9							2	5	42
10	3	7	150	2	6	74	5	8	352
11	4	7	174	4	6	110	2	5	42
12	1	5	39	1	3	8	1	4	19
13							1	4	22
14							4	7	176
15							2	5	42
16	3	7	150	3	6	88	4	8	302
17	2	5	41	1	4	19	2	4	26
18							2	6	74
19							2	5	42
20							3	6	86
21							2	5	42
22	1	4	19	1	1	1	2	5	42
23	2	5	42	1	3	11	3	6	102
24	5	7	222	2	6	82	4	9	590
25							4	7	174
26							2	5	42
27	2	5	42	1	3	9	2	6	74
28	4	7	174	3	6	86	4	7	174
29	3	7	166	1	5	35	3	6	85
30	3	8	326	2	6	82	3	6	86
31	2	5	42	1	3	11	2	6	78
32							2	5	42
33							2	6	74
34	3	7	150	2	5	42			
35							3	7	150
36							3	7	150
37							1	5	35
38	2	5	57	1	2	3			
39	1	3	11	0	0	0			
40	2	6	74	1	4	19			
41							2	6	73
42							3	10	1046
43							2	7	138
44							1	7	131
45							1	5	35
46	2	6	73	1	4	19	2	5	41
47	1	5	35	1	3	8			
48	4	9	560	4	7	174			
49							3	7	149

50							1	4	19
51							1	1	1
52							1	6	67
53							1	5	35
54							1	5	39
55	3	7	150	1	6	71			
56	4	8	302	3	8	294	6	9	701
57							2	6	73
58							3	8	277
59	1	4	19	0	0	0			
60	1	3	11	1	1	1			
61	2	7	145	1	5	35	3	7	149
62							1	7	135
63							1	4	19
64	3	10	1046	3	9	504	2	7	137
65	1	7	135	1	4	16			
66	1	6	71	1	4	19	2	8	273
67							2	6	73
68	1	5	35	1	1	1	2	7	137
69							2	7	137
70	3	8	278	2	6	74	2	6	74
71	4	9	560	3	9	534	4	10	1072
72							1	3	8
73	3	9	549	2	7	137			
74	1	4	19	0	0	0			
75							3	7	146
76							2	6	74
77							3	7	150
78							2	6	81
79	2	7	138	1	5	35	1	4	19
80	4	8	302	2	7	146	4	8	302
81	3	10	1094	2	7	146	3	8	277
82	3	6	86	2	5	42			
83	1	5	32	1	1	1			
84	2	6	73	1	3	8			
85							1	3	8
86	3	8	278	3	8	278	2	6	74
87							1	4	19
88	3	9	536	3	7	150	2	5	42
89	3	6	86	2	5	42	2	5	42
90	2	6	74	1	4	16			
91	1	6	67	1	3	8			
92	0	0	0	0	0	0	2	5	42
93							1	4	19
94	3	5	54	1	3	11			
95	3	7	150	2	5	42			
96	4	10	1168	5	10	1188	3	6	86
97	4	7	174	2	4	26	4	6	110
98							1	2	5
99	3	6	88	2	5	38			
100	3	7	152	1	5	35			
101	8	10	1820	6	10	1228	6	9	708
102	4	7	180	2	5	42	1	2	3
103							1	1	1
104							1	5	35
105	3	6	86	1	4	16			

106	1	3	11	0	0	0			
107	2	6	73	1	2	3			
108							2	5	41
109	4	8	302	3	7	150	1	3	11
110	3	6	85	1	6	67	2	5	41
111							7	10	1406
112							2	5	42
113							3	6	86
114							1	5	35
115	1	5	37	1	3	8			
116	1	6	67	1	5	32			
117							1	3	7
118							1	5	35
119	1	7	131	1	6	64			
120							1	4	16
121							3	7	152
122							4	8	308
123	2	6	73	1	5	35			
124	1	6	71	2	6	73			
125							1	5	35
126	3	7	150	1	5	35			
127	4	8	304	2	6	73			
128							2	6	74
129	5	8	352	4	8	304	3	6	86
130	3	6	86	1	4	19	2	5	42
131							3	6	86
132							1	2	4
133							2	5	42
134							3	7	150
135							2	4	25
136	1	4	19	1	4	16			
137	3	7	152	3	7	150	1	5	35
138							2	5	41
139	1	5	35	1	1	1			
140	1	2	3	0	0	0	2	6	73
141							1	3	8
142	4	8	336	3	7	166	4	7	176
143							1	5	35
144	1	3	8	1	1	1	1	2	4
145							2	6	73
146	1	5	35	1	3	8			
147							1	3	8
148	1	5	35	1	2	3			
149	2	6	74	1	5	35	1	5	35
150							1	5	35
151	2	7	137	1	4	19			
152							2	6	73
153	5	9	608	4	8	302	5	8	350
154	3	8	277	3	7	149			
155							1	4	19
156							1	4	16
157	1	3	7	0	0	0			
158	4	7	176	3	6	86	3	6	86
159	4	8	301	2	6	74			
160							3	7	150
161	3	7	152	2	6	74	4	7	176

162							2	6	74
163							2	7	146
164	2	6	73	1	4	19	1	5	35
165							1	4	16
166	4	7	176	3	7	168	3	6	88
167	1	4	19	0	0	0	1	3	11
168	1	6	71	1	4	19	2	5	41
169	3	6	86	1	4	19	4	6	112
170	3	6	86	1	3	8			
171	3	5	53	1	3	8			
172	1	5	35	1	2	4			
173	2	5	41	1	1	1			
174							1	5	35
175							2	5	42
176							1	6	67
177							6	9	708
178	3	6	86	1	4	19	1	3	11
179							1	3	11
180	5	9	608	4	7	174	4	7	174
181							1	4	19
182	2	5	41	1	4	19			
183	1	1	1	0	0	0			
184	2	6	73	1	4	19			
185	3	6	85	1	3	10			
186							2	4	25
187							4	7	174
188							2	5	42
189							4	7	176
190							4	7	174
191							1	2	4
192							3	5	56
193							2	4	34
194							2	4	25
195							3	5	56
196							4	7	206
197							3	6	86
198	2	5	42	1	1	1			
199							3	5	56
200							2	4	18
201							1	2	4
202							3	6	88
203							1	3	11
204							2	5	50
205							1	2	4
206							1	3	8
207							1	3	11
208							1	4	19
209							3	6	86
210							4	7	176
211							1	4	18
212							2	4	25
213							2	5	42
214							5	8	350
215							3	6	86
216	4	7	174	2	5	42	4	6	110
217	4	7	174	3	5	53	4	7	166

218							1	1	1
219							4	6	110
220	5	8	350	4	7	174	5	8	349
221							2	5	41
222							4	7	176
223							3	6	86
224	4	7	174	4	6	110	4	8	143
225	4	7	174	3	5	53	4	9	557
226	6	9	702	5	8	350	4	6	110
227	4	7	174	2	4	25	4	6	110
228							2	5	26
229							5	8	350
230							5	8	350
231	4	6	110	2	4	25	2	4	41
232	5	9	606	4	7	142	3	9	590
233	2	5	41	1	1	1			
234							2	5	41
235							3	6	86
236							2	5	41
237							5	8	350
238	6	8	446	4	7	174	6	9	702
239	2	4	25	0	0	0	2	4	21
240	5	8	350	3	6	85	2	5	42
241	5	7	222	2	5	41	6	8	446
242							6	9	702
243							2	5	41
244							5	8	352
245							5	8	350
246	5	8	350	3	5	53	7	9	894
247	6	8	414	3	6	86	8	10	1790
248	5	8	349	3	6	85	5	8	349
249	4	7	142	1	4	19			
250	2	4	25	1	2	3			
251	3	5	53	1	3	11			
252	4	7	174	1	4	19			
253	1	4	19	0	0	0			
254	3	5	53	1	3	8			
255	3	5	54	2	5	41	1	3	11
256	4	6	110	1	4	19	2	5	41
257	5	8	350	4	6	109	5	7	221
258	2	5	41	1	4	19	1	2	4
259	7	9	900	6	9	702	5	8	349
260	2	5	41	1	3	8			
261							1	2	4
262							3	5	54
263	3	6	77	2	4	25	3	5	54
264	1	3	8	2	2	3	2	4	25
265	4	7	173	1	4	19	4	7	174
266	3	5	53	1	4	19	3	5	54
267	3	5	53	1	2	4	2	4	25
268	1	3	11	1	1	1	9	12	5588
269	2	5	41	1	3	11	2	5	41
270							3	5	53
271							1	8	19
272	4	7	174	1	5	35			
273	3	6	85	1	3	7			

274	1	3	19	1	2	4			
275							4	6	110
276							6	9	446
277							9	11	3572
278							3	5	54
279	4	6	110	1	4	19			
280	3	5	53	1	4	16			
281	2	5	41	1	3	8			
282							3	5	53
283							5	7	226
284	4	7	173	1	4	19			
285	2	5	41	1	1	1			
286	5	8	350	2	5	41			
287							3	6	85
288							1	3	9
289	3	5	53	1	3	7			
290	4	7	174	1	4	19			
291	3	6	85	1	5	35			
292	5	8	350	2	5	41	2	4	25
293	4	7	173	1	1	1	2	4	25
294	7	10	1406	4	7	173	6	9	701
295	2	4	25	1	1	1			
296	3	5	53	1	1	1			
297	1	4	19	1	2	3			
298	2	5	41	1	3	8	1	3	8
299	4	7	173	1	5	35	2	5	41
300							4	6	110
301							1	3	8
302	2	4	25	1	1	1			
303							4	6	109
304	5	7	222	3	6	85	4	6	109
305							3	6	85
306	2	5	41	1	3	8	5	8	348
307							3	6	85
308							3	6	85
309							1	4	19
310							3	5	53
311	2	5	41	1	3	8	4	6	109
312	1	3	11	1	1	1	2	4	25
313	4	7	173	2	5	41	2	5	41
314	5	7	222	3	5	53			
315	2	4	25	1	1	1			
316	2	5	41	1	2	3			
317							6	8	446
318							5	7	222
319	1	4	19	1	1	1			
320	6	9	702	5	8	350	3	5	54
321	4	7	173	1	4	19			
322							3	6	85
323	3	5	53	1	2	4	2	5	41
324							5	8	222
325							1	3	11
326	5	8	350	4	7	173	4	7	173
327							4	7	173
328							1	3	8
329							4	7	174

330	6	8	445	4	7	174	7	10	1406
331	5	8	350	3	6	86	3	5	54
332	3	6	86	1	5	35			
333							5	8	349
334							6	8	446
335							4	7	173
336	1	3	8	0	0	0			
337	5	8	350	1	4	16			
338	2	5	41	1	2	4			
339	1	4	19	0	0	0			
340	5	8	350	1	5	35			
341							1	3	11
342							2	4	25
343	3	6	85	1	3	8			
344	3	7	150	1	5	35			
345	4	7	174	2	6	73			
346	1	3	11	1	2	4			
347							2	4	26
348	3	5	53	1	2	4			
349	5	7	221	4	7	173			
350	2	5	41	1	3	7			
351	3	6	85	1	4	19			
352	4	7	174	1	5	35			
353	4	7	173	2	5	41			
354							4	7	174
355							1	3	11
356							1	3	11
357							1	3	11
358							2	4	25
359	4	7	173	4	7	174	3	6	85
360	2	5	41	1	3	11			
361							1	3	11
362	5	8	350	3	5	40	4	7	141
363							1	2	4
364							4	6	110
365							1	2	4
366							3	6	86
367							4	7	174
368							1	1	1
369	0	0	0	0	0	0	4	7	174
370	4	6	110	2	4	25	4	6	110
371	1	3	11	1	1	1			
372							1	4	19
373							2	5	41
374	7	9	896	5	8	350	6	9	702
375							1	3	8
376	5	7	222	3	6	85	4	8	273
377	4	7	174	3	6	86	5	8	158
378	2	6	73	1	1	1			
379	4	8	302	4	6	109			
380							1	4	19
381							2	5	31
382							1	2	4
383							1	3	11
384							3	6	86
385							3	6	86

386	7	9	896	7	9	894	3	5	53
387	5	8	352	4	6	109	3	6	85
388							3	5	53
389							4	8	301
390							3	7	149
391							2	5	41
392	4	8	301	3	7	149			
393	4	7	174	2	6	73			
394	5	8	350	4	6	109	4	6	109
395	4	7	173	2	5	41	2	5	41
396							1	3	11
397							2	4	25
398							1	3	8
399							3	5	53
400							4	7	173
401	1	4	19	1	1	1			
402							1	1	1
403							3	7	150
404							1	4	19
405	2	4	25	1	1	1			
406	3	7	149	3	6	85	5	8	349
407							3	5	53
408							1	4	19
409							1	2	4
410							2	4	25
411	1	3	8	1	1	1			
412	2	5	41	1	3	8			
413	4	6	109	1	3	11			
414	4	7	173	3	5	54	3	5	53
415	3	6	85	1	5	35	4	6	109
416	4	7	174	3	6	85	5	8	350
417	4	7	174	3	6	85	4	6	109
418							1	3	8
419							1	3	11
420							1	3	8
421	3	7	149	2	5	41			
422	3	6	85	2	5	41	2	5	41
423							1	3	11
424	3	7	149	2	5	41			
425							6	9	701
426							3	7	149
427							1	3	11
428							2	4	25
429							4	7	173
430							4	6	110
431	5	7	222	1	4	19			
432							1	4	19
433							1	3	11
434							2	5	41
435							2	4	25
436	7	9	897	5	8	349			
437	1	4	19	1	1	1			
438	2	5	41	2	2	3			
439	2	6	73	1	1	1			
440	2	5	41	1	3	8			
441							1	4	19

442	3	6	85	1	3	8			
443							3	6	86
444	5	8	350	3	5	53			
445	3	6	85	2	4	25			
446							5	9	606
447	3	5	53	1	2	4			
448							3	5	53
449							4	7	173

NEUTR-AB® II

In der folgenden Tabelle sind die vollständigen Messergebnisse für alle 449 mittels Neutr-AB® II-Röhrchen untersuchten Blutproben aufgelistet.

#	A1- Abfall	A1- Ende	A1- Score	A2- Abfall	A2- Ende	A2- Score	B- Abfall	B- Ende	B- Score
1							0	0	0
2							2	3	8
3							0	0	0
4	0	0	0	0	0	0			
5	0	0	0	0	0	0			
6	0	0	0	0	0	0			
7							2	2	2
8							0	0	0
9							0	0	0
10	2	8	254	0	0	0	2	5	30
11	2	9	510	2	6	62	3	6	68
12	2	8	254	0	0	0	0	0	0
13							0	0	0
14							0	0	0
15							0	0	0
16	2	7	128	0	0	0	2	7	126
17	2	5	30	0	0	0	2	5	30
18							1	3	6
19							0	0	0
20							2	3	6
21							0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	2	3	6
23	2	7	126	0	0	0	2	5	34
24	2	4	14	0	0	0	2	5	30
25							2	4	14
26							2	4	14
27	2	6	62	0	0	0	2	7	126
28	2	8	254	2	8	254	2	8	254
29	2	4	14	0	0	0	2	5	30
30	2	6	62	0	0	0	2	3	6
31	2	3	6	0	0	0	2	5	30
32							0	0	0
33							0	0	0
34	2	7	126	0	0	0			
35							2	3	6
36							2	3	6
37							0	0	0
38	0	0	0	0	0	0			
39	0	0	0	0	0	0			
40	0	0	0	0	0	0			
41							2	8	258
42							3	9	532
43							2	8	256
44							2	9	512
45							2	8	256
46	1	7	126	0	0	0	2	8	260
47	2	3	6	0	0	0			
48	2	9	518	0	0	0			
49							2	7	126

50							2	5	30
51							0	0	0
52							2	6	64
53							0	0	0
54							0	0	0
55	0	0	0	0	0	0			
56	2	5	30	0	0	0	2	8	256
57							2	2	2
58							0	0	0
59	0	0	0	0	0	0			
60	0	0	0	0	0	0			
61	2	8	256	0	0	0	2	5	30
62							2	5	30
63							2	3	6
64	2	5	32	0	0	0	2	7	126
65	0	0	0	0	0	0			
66	1	6	62	0	0	0	2	7	128
67							2	5	30
68	2	5	30	0	0	0	2	7	126
69							2	5	30
70	2	7	126	0	0	0	2	5	30
71	2	8	254	0	0	0	2	7	134
72							0	0	0
73	2	7	126	0	0	0			
74	0	0	0	0	0	0			
75							2	2	2
76							0	0	0
77							2	7	128
78							2	5	30
79	2	7	126	0	0	0	0	0	0
80	2	8	254	0	0	0	2	7	126
81	2	6	68	0	0	0	2	6	62
82	0	0	0	0	0	0			
83	0	0	0	0	0	0			
84	0	0	0	0	0	0			
85							0	0	0
86	2	7	126	0	0	0	2	5	30
87							0	0	0
88	2	7	134	0	0	0	2	4	14
89	2	7	126	0	0	0	0	0	0
90	0	0	0	0	0	0			
91	0	0	0	0	0	0			
92	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93							0	0	0
94	2	6	62	0	0	0			
95	2	5	30	0	0	0			
96	2	9	518	2	9	510	2	3	6
97	2	6	62	0	0	0	2	5	30
98							0	0	0
99	0	0	0	0	0	0			
100	0	0	0	0	0	0			
101	2	9	512	2	9	516	2	7	126
102	2	9	510	0	0	0	2	3	6
103							0	0	0
104							2	5	30
105	0	0	0	0	0	0			

106	0	0	0	0	0	0			
107	0	0	0	0	0	0			
108							2	3	6
109	2	8	256	2	3	6	0	0	0
110	2	3	8	0	0	0	2	5	30
111							2	9	512
112							2	6	64
113							2	6	62
114							0	0	0
115	0	0	0	0	0	0			
116	0	0	0	0	0	0			
117							2	4	14
118							0	0	0
119	0	0	0	0	0	0			
120							0	0	0
121							0	0	0
122							2	6	62
123	0	0	0	0	0	0			
124	0	0	0	0	0	0			
125							2	3	6
126	0	0	0	0	0	0			
127	2	6	64	0	0	0			
128							0	0	0
129	2	7	128	0	0	0	2	6	62
130	2	7	126	0	0	0	0	0	0
131							2	6	64
132							2	3	6
133							2	2	2
134							2	8	256
135							2	3	8
136	0	0	0	0	0	0			
137	2	7	126	2	4	14	2	6	62
138							0	0	0
139	0	0	0	0	0	0			
140	0	0	0	0	0	0	2	7	126
141							0	0	0
142	2	8	254	0	0	0	2	7	128
143							0	0	0
144	0	0	0	0	0	0	0	0	0
145							0	0	0
146	0	0	0	0	0	0			
147							0	0	0
148	0	0	0	0	0	0			
149	2	5	30	0	0	0	2	6	62
150							0	0	0
151	0	0	0	0	0	0			
152							2	7	128
153	2	9	516	2	7	126	3	9	532
154	2	7	126	0	0	0			
155							2	5	30
156							2	4	14
157	0	0	0	0	0	0			
158	2	2	2	0	0	0	0	0	0
159	2	6	64	0	0	0			
160							0	0	0
161	2	3	6	0	0	0	2	5	32

162							2	5	30
163							2	4	14
164	2	5	32	0	0	0	2	6	62
165							2	2	2
166	2	8	256	0	0	0	2	5	30
167	0	0	0	0	0	0	2	5	32
168	2	6	62	0	0	0	2	3	6
169	2	5	30	0	0	0	2	7	128
170	2	4	14	0	0	0			
171	0	0	0	0	0	0			
172	0	0	0	0	0	0			
173	0	0	0	0	0	0			
174							2	3	6
175							2	6	62
176							0	0	0
177							0	0	0
178	0	0	0	0	0	0	0	0	0
179							0	0	0
180	2	5	30	0	0	0	2	7	128
181							0	0	0
182	0	0	0	0	0	0			
183	0	0	0	0	0	0			
184	0	0	0	0	0	0			
185	2	6	62	0	0	0			
186							2	4	14
187							2	8	254
188							2	5	30
189							2	5	30
190							2	8	254
191							2	4	14
192							0	0	0
193							2	5	44
194							0	0	0
195							2	4	16
196							0	0	0
197							2	4	14
198	0	0	0	0	0	0			
199							2	3	6
200							2	4	14
201							2	2	2
202							0	0	0
203							0	0	0
204							2	3	6
205							0	0	0
206							0	0	0
207							0	0	0
208							0	0	0
209							2	4	15
210							2	3	6
211							2	4	14
212							2	3	6
213							2	3	6
214							2	8	262
215							2	4	14
216		7	128	0	0	0	2	4	16
217	0	0	0	0	0	0	2	4	16

218							0	0	0
219							2	4	14
220		6	62	0	0	0	2	5	30
221							0	0	0
222							2	5	30
223							0	0	0
224	0	0	0	0	0	0	0	0	0
225	0	0	0	0	0	0	0	0	0
226	2	4	14	0	0	0	2	5	30
227	2	7	126	2	4	14	2	4	14
228							0	0	0
229							2	5	30
230							2	4	14
231	0	0	0	0	0	0	0	0	0
232	0	0	0	0	0	0	0	0	0
233	2	6	62	0	0	0			
234							0	0	0
235							2	3	6
236							2	2	2
237							2	5	30
238	2	5	30	0	0	0	2	4	14
239	2	6	62	0	0	0	2	4	14
240	2	8	254	0	0	0	2	5	30
241		8	254	0	0	0	2	4	14
242							3	6	62
243							2	4	14
244							2	5	30
245							2	4	14
246	2	6	62	0	0	0	3	6	62
247	2	7	126	0	0	0	2	6	61
248	2	9	510	0	0	0	3	7	126
249	0	0	0	0	0	0			
250	0	0	0	0	0	0			
251	0	0	0	0	0	0			
252	0	0	0	0	0	0			
253	0	0	0	0	0	0			
254	0	0	0	0	0	0			
255	2	4	14	0	0	0	2	4	14
256	2	5	30	0	0	0	0	0	0
257	2	7	128	0	0	0	2	5	30
258	2	5	30	0	0	0	0	0	0
259	2	8	256	0	0	0	2	5	32
260	0	0	0	0	0	0			
261							0	0	0
262							2	3	6
263	2	9	510	0	0	0	2	3	6
264	0	0	0	0	0	0	2	5	30
265	2	3	6	0	0	0	0	0	0
266	2	5	30	0	0	0	2	3	6
267	2	6	62	2	3	6	0	0	0
268	0	0	0	0	0	0	2	4	14
269	2	5	30	0	0	0	0	0	0
270							0	0	0
271							0	0	0
272	0	0	0	0	0	0			
273	0	0	0	0	0	0			

274	0	0	0	0	0	0			
275							2	4	14
276							2	5	32
277							2	9	520
278							2	2	2
279	2	4	16	0	0	0			
280	2	2	2	0	0	0			
281	0	0	0	0	0	0			
282							2	3	8
283							2	4	16
284	0	0	0	0	0	0			
285	0	0	0	0	0	0			
286	3	9	516	0	0	0			
287							2	3	8
288							0	0	0
289	2	4	16	0	0	0			
290	2	2	2	0	0	0			
291	0	0	0	0	0	0			
292	2	4	14	0	0	0	2	3	6
293	4	8	268	0	0	0	3	4	20
294	2	7	128	0	0	0	2	4	14
295	0	0	0	0	0	0			
296	0	0	0	0	0	0			
297	0	0	0	0	0	0			
298	0	0	0	0	0	0	0	0	0
299	2	5	30	0	0	0	0	0	0
300							2	4	16
301							0	0	0
302	0	0	0	0	0	0			
303							2	4	14
304	2	5	30	0	0	0	2	5	30
305							2	6	64
306	0	0	0	0	0	0	0	0	0
307							2	4	16
308							2	4	14
309							0	0	0
310							0	0	0
311	0	0	0	0	0	0	0	0	0
312	0	0	0	0	0	0	0	0	0
313	0	0	0	0	0	0	0	0	0
314	0	0	0	0	0	0			
315	0	0	0	0	0	0			
316	0	0	0	0	0	0			
317							0	0	0
318							2	4	14
319	0	0	0	0	0	0			
320	2	7	128	0	0	0	2	4	16
321	2	3	6	0	0	0			
322							0	0	0
323	2	4	14	0	0	0	2	5	30
324							2	3	6
325							0	0	0
326	2	8	256	2	3	6	0	0	0
327							2	3	6
328							0	0	0
329							0	0	0

330	0	0	0	0	0	0	4	8	268
331	3	7	260	0	0	0	2	6	67
332	0	0	0	0	0	0			
333							2	4	14
334							2	6	64
335							4	8	268
336	0	0	0	0	0	0			
337	2	4	14	0	0	0			
338	0	0	0	0	0	0			
339	0	0	0	0	0	0			
340	0	0	0	0	0	0			
341							0	0	0
342							2	6	64
343	0	0	0	0	0	0			
344	0	0	0	0	0	0			
345	0	0	0	0	0	0			
346	0	0	0	0	0	0			
347							0	0	0
348	0	0	0	0	0	0			
349	0	0	0	0	0	0			
350	0	0	0	0	0	0			
351	0	0	0	0	0	0			
352	0	0	0	0	0	0			
353	0	0	0	0	0	0			
354							0	0	0
355							2	3	6
356							0	0	0
357							0	0	0
358							0	0	0
359	2	8	254	2	7	126	3	5	36
360	0	0	0	0	0	0			
361							0	0	0
362	2	6	64	0	0	0	1	7	126
363							0	0	0
364							0	0	0
365							0	0	0
366							2	5	32
367							2	3	8
368							0	0	0
369	0	0	0	0	0	0	0	0	0
370	2	6	64	0	0	0	2	4	14
371	0	0	0	0	0	0			
372							0	0	0
373							0	0	0
374	3	8	260	2	4	14	3	9	516
375							0	0	0
376	0	0	0	0	0	0	2	6	54
377	2	5	30	0	0	0	2	5	30
378	0	0	0	0	0	0			
379	0	0	0	0	0	0			
380							0	0	0
381							0	0	0
382							0	0	0
383							0	0	0
384							0	0	0
385							0	0	0

386	2	7	128	0	0	0	3	6	68
387	5	5	30	0	0	0	0	0	0
388							2	5	30
389							0	0	0
390							0	0	0
391							0	0	0
392	0	0	0	0	0	0			
393	0	0	0	0	0	0			
394	2	8	256	0	0	0	3	6	68
395	2	6	62	0	0	0	0	0	0
396							0	0	0
397							0	0	0
398							0	0	0
399							2	4	14
400							2	5	30
401	0	0	0	0	0	0			
402							0	0	0
403							2	2	2
404							0	0	0
405	2	3	6	0	0	0			
406	1	8	256	5	5	30	0	0	0
407							2	3	6
408							0	0	0
409							0	0	0
410							2	5	30
411	0	0	0	0	0	0			
412	2	2	2	0	0	0			
413	0	0	0	0	0	0			
414	2	6	64	0	0	0	2	4	16
415	2	5	32	0	0	0	2	3	8
416	2	5	32	0	0	0	2	6	62
417	3	6	68	0	0	0	2	4	16
418							0	0	0
419							0	0	0
420							0	0	0
421	0	0	0	0	0	0			
422	2	5	30	0	0	0	2	5	32
423							0	0	0
424	0	0	0	0	0	0			
425							2	7	128
426							2	7	128
427							0	0	0
428							2	4	14
429							0	0	0
430							3	3	6
431	0	0	0	0	0	0			
432							0	0	0
433							0	0	0
434							4	4	14
435							3	3	6
436	0	0	0	0	0	0			
437	0	0	0	0	0	0			
438	0	0	0	0	0	0			
439	0	0	0	0	0	0			
440	2	2	2	0	0	0			
441							6	6	62

442	0	0	0	0	0	0			
443							2	4	16
444	0	0	0	0	0	0			
445	0	0	0	0	0	0			
446							2	6	64
447	0	0	0	0	0	0			
448							6	6	62
449							6	6	62

IGG-COOMBS-KARTE

In der folgenden Tabelle sind die vollständigen Messergebnisse für alle 449 mittels IgG-Coombs-Karten untersuchten Blutproben aufgelistet.

#	A1- Abfall	A1- Ende	A1- Score	A2- Abfall	A2- Ende	A2- Score	B- Abfall	B- Ende	B- Score
1							1	3	11
2							2	5	50
3							1	2	4
4	2	4	26	0	0	0			
5	1	4	23	0	0	0			
6	4	7	176	1	3	11			
7							2	6	82
8							1	4	19
9							2	5	41
10	6	9	704	4	8	302	7	9	896
11	6	10	1216	6	9	704	5	7	222
12	5	8	350	2	7	145	2	6	73
13							1	4	19
14							3	7	152
15							1	4	19
16	5	9	606	4	9	590	5	9	606
17	2	6	74	1	4	23	2	6	98
18							2	6	74
19							1	4	20
20							3	6	86
21							2	4	26
22	1	5	35	1	1	1	2	6	74
23	4	8	302	1	6	71	4	7	174
24	4	8	336	2	6	74	4	7	176
25							3	6	86
26							2	5	42
27	4	8	302	1	5	35	4	7	174
28	7	10	1406	6	9	702	5	9	638
29	4	7	174	2	4	22	4	7	174
30	3	8	277	3	6	86	2	6	74
31	2	7	137	1	6	67	2	7	138
32							2	4	58
33							3	6	86
34	4	9	558	2	5	42			
35							2	7	138
36							3	6	86
37							1	5	35
38	1	5	39	1	1	1			
39	1	3	11	0	0	0			
40	2	6	73	1	4	19			
41							2	7	131
42							4	10	1070
43							2	6	74
44							1	7	131
45							1	6	67
46	1	8	263	1	5	35	1	6	67
47	1	5	35	1	2	4			
48	5	10	1120	3	7	150			
49							3	6	86

50							1	4	21
51							1	1	1
52							1	6	67
53							1	5	35
54							1	5	35
55	3	7	150	1	6	67			
56	4	9	1070	5	9	606	3	10	1061
57							1	6	67
58							1	7	135
59	1	4	16	0	0	0			
60	1	4	16	1	1	1			
61	3	10	1061	2	8	265	3	8	278
62							3	7	150
63							1	5	35
64	3	9	533	3	9	534	3	8	277
65	2	7	137	1	3	8			
66	2	8	265	1	6	67	4	8	302
67							2	6	73
68	1	6	66	0	0	0	2	10	1033
69							2	7	137
70	2	9	522	2	7	138	3	7	150
71	5	10	1120	3	10	1046	4	10	1072
72							1	3	8
73	3	10	1061	2	7	138			
74	1	3	8	0	0	0			
75							3	8	277
76							1	6	71
77							4	7	174
78							3	7	149
79	2	9	522	1	6	67	1	5	35
80	3	10	1062	3	9	534	4	9	558
81	6	10	1214	4	9	557	4	8	302
82	2	6	74	1	5	35			
83	1	5	35	1	1	1			
84	2	6	73	1	3	8			
85							1	3	11
86	4	10	1070	2	10	1058	3	8	294
87							1	3	11
88	3	9	534	2	8	266	3	6	86
89	4	8	304	2	6	73	2	6	74
90	2	7	138	1	4	19			
91	2	6	74	1	4	16			
92	1	1	1	0	0	0	2	6	74
93							1	5	35
94	2	7	138	1	3	11			
95	2	6	74	3	7	150			
96	7	10	1408	7	10	1408	3	7	150
97	7	9	894	5	8	350	5	8	352
98							1	4	19
99	2	7	138	1	5	35			
100	2	7	138	1	5	35			
101	8	10	1820	8	10	1820	5	9	620
102	3	9	536	2	9	529	1	5	35
103							1	1	1
104							1	5	35
105	2	7	138	1	3	7			

106	1	4	16	1	1	1			
107	1	6	67	1	2	3			
108							1	6	67
109	2	10	1026	2	8	274	1	5	35
110	5	10	1117	1	8	259	1	7	143
111							5	10	1118
112							2	7	146
113							3	7	152
114							1	5	35
115	1	6	67	1	3	8			
116	1	6	64	1	3	7			
117							1	4	16
118							1	6	67
119	1	6	67	1	4	16			
120							1	6	67
121							2	7	138
122							4	9	592
123	1	6	67	1	4	16			
124	1	6	71	1	5	32			
125							2	6	74
126	2	6	74	1	4	19			
127	3	8	280	1	6	67			
128							2	6	74
129	4	10	1076	4	9	560	2	7	138
130	4	9	558	2	7	137	2	5	42
131							2	7	138
132							1	2	3
133							2	6	74
134							4	8	302
135							2	5	42
136	1	6	67	1	4	15			
137	3	10	1061	3	8	278	3	8	277
138							1	6	67
139	1	1	1	1	5	35			
140	1	4	15	0	0	0	1	8	263
141							1	3	8
142	5	10	1118	5	10	1120	5	8	352
143							1	5	35
144	1	4	16	1	2	3	1	3	7
145							2	6	74
146	2	6	73	1	2	3			
147							1	3	8
148	1	5	35	1	1	1			
149	5	10	1117	3	10	1045	3	7	86
150							1	5	35
151	1	6	71	1	3	8			
152							3	7	149
153	6	10	1216	5	10	1184	6	10	1216
154	4	9	558	3	8	277			
155							1	4	19
156							1	4	16
157	1	3	8	0	0	0			
158	5	9	606	4	8	302	3	7	150
159	3	8	277	1	6	67			
160							2	7	145
161	3	8	278	4	6	110	4	9	560

162							3	6	86
163							1	6	71
164	5	9	606	2	7	137	1	6	71
165							1	4	19
166	4	10	1070	4	9	558	4	8	301
167	1	4	16	1	1	1	2	6	73
168	6	10	1213	5	9	605	3	9	549
169	4	7	174	1	4	19	4	8	334
170	3	7	149	1	3	7			
171	2	6	73	1	2	3			
172	1	6	67	1	2	3			
173	1	6	67	1	1	1			
174							2	6	73
175							2	6	73
176							2	5	41
177							5	9	608
178	3	6	86	2	5	42	1	3	11
179							1	4	19
180	4	10	1166	3	8	278	3	9	534
181							1	3	11
182	2	6	73	1	3	8			
183	1	2	3	0	0	0			
184	2	6	73	1	5	35			
185	2	6	73	1	4	16			
186							2	5	41
187							4	8	340
188							3	6	86
189							4	8	336
190							4	7	208
191							1	4	19
192							3	5	54
193							3	6	54
194							2	4	26
195							4	6	110
196							4	6	102
197							2	5	50
198	2	5	50	0	0	0			
199							3	6	88
200							2	5	42
201							1	3	8
202							3	6	88
203							2	4	26
204							2	5	42
205							1	2	4
206							1	3	9
207							1	4	19
208							1	4	19
209							3	6	86
210							5	7	224
211							1	4	19
212							2	4	25
213							3	5	54
214							5	9	608
215							3	6	86
216	7	9	914	4	7	174	5	8	350
217	5	9	606	4	7	174	3	7	166

218							1	1	1
219							4	7	173
220	6	9	702	5	8	350	6	8	446
221							2	5	42
222							4	8	302
223							4	6	110
224	5	8	350	5	9	606	6	9	702
225	6	9	702	3	7	149	5	9	613
226	5	8	352	4	7	176	5	7	224
227	5	9	606	3	6	85	5	8	350
228							2	5	25
229							4	8	298
230							4	8	302
231	5	8	350	2	4	25	3	8	277
232	6	10	1184	5	9	606	7	10	1408
233	2	6	73	0	0	0			
234							2	4	25
235							3	6	86
236							2	6	73
237							5	7	222
238	7	9	894	5	8	350	6	9	704
239	3	8	277	1	2	3	4	6	109
240	7	9	896	6	9	702	6	8	445
241	7	9	896	4	8	301	6	9	702
242							6	9	704
243							3	5	53
244							5	8	344
245							5	8	350
246	8	10	1794	6	9	701	7	10	1406
247	3	10	1045	5	8	349	7	10	1405
248	4	10	1069	6	9	702	5	9	606
249	4	7	173	1	3	11			
250	2	5	41	1	2	3			
251	3	5	54	1	3	11			
252	5	7	222	1	3	8			
253	1	3	8	0	0	0			
254	3	6	85	1	2	3			
255	5	8	350	2	5	41	4	7	173
256	6	8	446	4	7	173	2	4	25
257	7	10	1406	5	8	350	8	10	1790
258	5	8	350	3	6	101	1	2	4
259	8	10	1796	7	9	900	6	8	446
260	4	6	109	1	2	4			
261							1	2	4
262							3	5	54
263	7	9	797	3	6	85	5	8	349
264	5	7	221	4	7	173	5	8	349
265	4	7	174	1	4	35	4	7	173
266	6	8	445	3	6	85	5	7	221
267	6	8	445	1	3	8	3	5	53
268	2	5	41	1	1	1	10	13	10076
269	4	7	173	1	4	19	2	5	41
270							2	5	42
271							1	3	11
272	4	7	174	1	4	19			
273	3	8	278	0	0	0			

274	1	4	19	1	2	6			
275							5	7	221
276							5	8	350
277							8	11	2796
278							3	5	54
279	4	7	174	1	4	19			
280	3	6	85	1	2	8			
281	2	5	41	1	2	3			
282							3	5	53
283							5	7	222
284	3	6	86	1	3	16			
285	2	4	25	0	0	0			
286	5	8	350	2	5	41			
287							3	5	53
288							1	3	4
289	3	6	85	1	2	3			
290	4	6	110	1	3	19			
291	3	6	85	1	4	18			
292	8	10	1790	6	8	445	3	5	53
293	5	8	349	1	5	35	4	6	109
294	7	10	1408	5	8	350	8	10	1789
295	2	5	41	1	1	1			
296	4	6	109	1	1	1			
297	3	6	85	1	3	8			
298	5	8	349	3	6	85	2	5	41
299	5	8	350	1	4	19	3	6	85
300							4	6	110
301							1	4	16
302	3	7	149	1	2	3			
303							4	7	174
304	8	10	1790	6	9	701	5	8	350
305							5	8	349
306	5	8	349	2	5	41	5	8	333
307							3	6	85
308							2	5	41
309							2	4	25
310							3	5	53
311	4	7	173	2	4	25	5	8	349
312	3	6	85	1	2	3	2	4	25
313	5	8	349	2	5	41	3	5	53
314	5	8	350	2	5	41			
315	3	5	53	1	1	1			
316	2	5	41	1	1	1			
317							6	8	445
318							4	7	173
319	1	4	19	1	1	1			
320	8	10	1536	8	10	1534	4	7	174
321	5	8	349	1	4	16			
322							3	5	53
323	4	7	173	1	3	8	3	6	85
324							5	7	221
325							1	4	16
326	8	10	1534	7	10	1405	6	9	702
327							3	5	53
328							1	2	3
329							3	6	85

330	5	7	222	3	6	86	4	6	110
331	6	9	702	5	8	317	8	9	1278
332	3	7	149	1	4	19			
333							4	7	173
334							6	9	702
335							4	7	301
336	1	3	8	0	0	0			
337	5	7	222	1	2	3			
338	2	6	72	1	1	1			
339	2	4	25	0	0	0			
340	5	8	350	1	3	7			
341							1	3	11
342							4	7	174
343	2	6	73	1	3	8			
344	5	8	349	1	4	19			
345	4	8	302	2	7	137			
346	2	5	41	1	3	8			
347							2	5	41
348	3	6	85	1	3	8			
349	4	7	301	3	7	149			
350	3	6	85	1	3	7			
351	3	6	85	1	4	19			
352	3	7	149	2	4	25			
353	4	8	302	1	5	35			
354							4	7	173
355							1	4	19
356							1	3	9
357							1	3	11
358							1	3	11
359	6	9	702	6	9	701	4	7	174
360	2	4	25	1	3	8			
361							2	4	25
362	6	10	1214	5	8	350	6	10	1098
363							1	3	11
364							4	7	173
365							1	1	1
366							4	9	557
367							5	8	349
368							1	1	1
369	0	0	0	0	0	0	3	7	150
370	5	9	605	4	7	173	4	7	174
371	1	4	19	1	1	1			
372							2	4	25
373							2	5	41
374	8	10	1796	7	10	1662	8	10	1790
375							1	4	16
376	6	10	1214	5	8	349	6	9	702
377	7	10	1405	6	10	1166	6	10	1214
378	2	5	41	1	1	1			
379	4	8	301	2	6	73			
380							1	4	19
381							2	5	31
382							1	4	11
383							1	4	19
384							4	7	173
385							3	6	85

386	8	10	1804	8	10	763	5	8	350
387	6	10	1216	4	9	558	4	7	174
388							3	6	85
389							5	8	349
390							4	7	173
391							1	5	35
392	5	8	350	3	7	149			
393	5	8	349	1	5	35			
394	7	9	893	7	9	893	7	9	893
395	6	8	446	2	6	137	3	6	85
396							1	4	19
397							2	5	41
398							1	3	8
399							3	5	53
400							5	9	605
401	1	4	19	1	1	1			
402							1	1	1
403							4	7	174
404							2	5	41
405	3	7	149	1	2	4			
406	5	9	606	5	7	221	5	8	477
407							3	6	85
408							2	5	41
409							1	2	3
410							3	6	85
411	1	4	19	1	1	1			
412	3	6	85	1	3	8			
413	4	7	173	1	3	8			
414	5	8	349	4	7	173	5	8	349
415	5	8	349	1	5	35	4	7	173
416	5	10	1118	5	8	349	6	9	701
417	6	10	1086	6	10	1214	4	8	302
418							1	3	8
419							1	3	11
420							1	3	8
421	4	7	173	2	5	41			
422	6	10	1213	4	8	301	3	5	53
423							2	4	21
424	4	7	173	1	5	35			
425							6	10	1213
426							3	7	149
427							1	4	19
428							3	5	53
429							4	8	301
430							4	7	173
431	5	8	349	1	4	19			
432							1	4	19
433							1	3	11
434							3	6	85
435							2	5	41
436	5	9	605	4	8	301			
437	1	5	35	1	1	1			
438	2	5	41	1	1	1			
439	2	6	73	1	1	1			
440	3	6	85	1	3	8			
441							3	6	85

442	4	7	173	1	3	8			
443							4	6	109
444	5	8	352	2	5	45			
445	4	7	173	1	4	19			
446							5	9	606
447	3	6	85	1	1	1			
448							4	6	109
449							5	7	221

8. DANKSAGUNG

Freude und Erleichterung begleiten mich auf den letzten Seiten dieser Dissertation. Nach langen Nächten im Labor, vielen Stunden in der Bibliothek und langen Abenden am Schreibtisch, bin ich froh diese Arbeit beenden zu können.

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Professor Dr. med. Michael Spannagl danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation. Ich konnte nicht nur mit großer Motivation mit den praktischen Versuchen starten, sondern durfte mich über den gesamten Zeitraum mit einer für mich noch immer spannenden Thematik befassen.

Herrn Dr. med. Georg Wittmann gilt mein besonderer und herzlicher Dank für die motivierende Betreuung, die wertvollen Ratschläge sowie die kritische und praktische Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Durch ihn wurde ich in jeder Phase der Arbeit zielsicher auf den roten Faden zurückgeführt und durch seinen Einsatz an Geduld und Zeit bis zu dieser Seite begleitet.

Meiner lieben Kollegin Andrea Hennig danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und ausdauernde Motivation über die gemeinsamen fünf Jahre.

Besonders danke ich meinen Eltern, die jederzeit mit voller Unterstützung hinter mir stehen. Explizit möchte ich mich bei meinem Vater bedanken, der mir durch sein stetes Interesse und nicht zuletzt durch sein Korrekturlesen eine große Hilfe war.

Meiner Oma, Frau Anna Oßwald, möchte ich ganz herzlich danken. Ihr Glaube an und ihre begeisterte Vorstellung von einer Frau Dr. Anna Oßwald war vielleicht sogar die größte Motivation.

Eidesstattliche Versicherung

Oßwald, Anna Franziska

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Unterschiede in den Isoagglutinintitern in Abhängigkeit von Blutgruppe, Alter, Geschlecht
und Immunstatus*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.7.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin